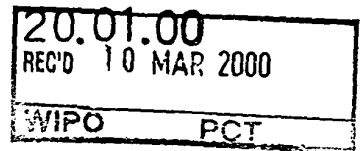


09/889519

PCT/JP 00/00247

4
日 本 国 特 許 庁

PATENT OFFICE
JAPANESE GOVERNMENT



別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application:

1999年10月 8日

出 願 番 号
Application Number:

平成11年特許願第288539号

出 願 人
Applicant(s):

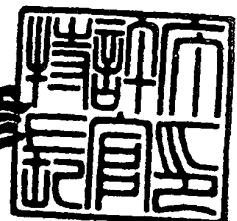
協和醗酵工業株式会社

PRIORITY
DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)

2000年 2月25日

特許庁長官
Commissioner,
Patent Office

近藤 隆彦



出証番号 出証特2000-3009650

【書類名】 特許願

【整理番号】 H11-1431D1

【提出日】 平成11年10月 8日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K 31/16 ABA

A61K 31/16 ADS

C07C229/04

【発明者】

【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会
社 東京研究所内

【氏名】 山口 弘之

【発明者】

【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会
社 東京研究所内

【氏名】 浅井 章良

【発明者】

【住所又は居所】 東京都千代田区大手町一丁目 6 番 1 号 協和醗酵工業株
式会社 本社内

【氏名】 水上 民夫

【発明者】

【住所又は居所】 東京都町田市旭町 3 丁目 6 番 6 号 協和醗酵工業株式会
社 東京研究所内

【氏名】 山下 順範

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式
会社 医薬総合研究所内

【氏名】 秋永 士朗

【発明者】

【住所又は居所】 大阪府堺市高須町一丁目 1 番 5 3 号 協和醗酵工業株式

会社 堺研究所内

【氏名】 池田 俊一

【発明者】

【住所又は居所】 静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8 協和醗酵工業株式

会社 医薬総合研究所内

【氏名】 神田 裕

【特許出願人】

【識別番号】 000001029

【氏名又は名称】 協和醗酵工業株式会社

【代表者】 平田 正

【先の出願に基づく優先権主張】

【出願番号】 平成11年特許願第 12391号

【出願日】 平成11年 1月20日

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008187

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

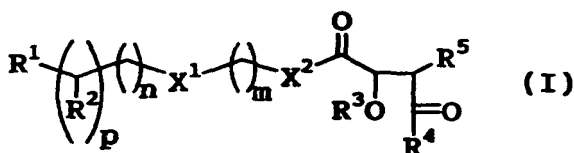
【書類名】 明細書

【発明の名称】 プロテアソーム阻害剤

【特許請求の範囲】

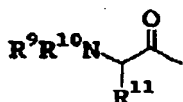
【請求項 1】 式 (I)

【化 1】



＜式中、 m および n は同一または異なって0～10の整数を表し、 p は0または1を表し、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは NR^6R^7 （式中、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^1R^8 （式中、 R^8 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表し、 W^1 は酸素原子または硫黄原子を表す）または

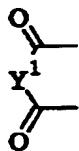
【化 2】



〔式中、 R^9 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^2R^{8a} （式中、 R^{8a} および W^2 はそれぞれ前記 R^8 および W^1 と同義である）、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは $\text{PW}^3\text{R}^{12}_2$ （式中、 R^{12} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 W^3

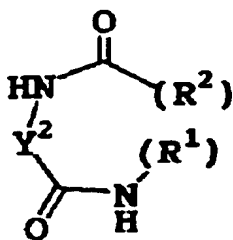
は前記 W^1 と同義である)を表すか、または R^9 と R^{10} が一緒になって、

【化 3】



(式中、 Y^1 は置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアリレンを表す)を表し、 R^{11} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す}を表し、 R^2 は水素原子、 COR^1 ³ [式中、 R^{13} はヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルコキシ、置換もしくは非置換のアロイルアルコキシ、または $NR^{14}R^{15}$ (式中、 R^{14} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{15} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルコシカルボニルアルキル、アミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接するNと一緒にって置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す] または CH_2OR^{3a} [式中、 R^{3a} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは SiR^{16}_3 (式中、 R^{16} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)を表す]を表すか、または R^1 と R^2 が一緒になって

【化 4】



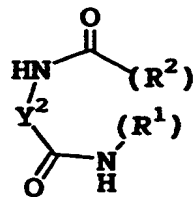
(式中、 Y^2 は置換もしくは非置換のアルキレンを表す)を表し、 X^1 は結合、置換

もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子または NR^{17} （式中、 R^{17} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す）を表し、 R^3 は前記 R^3 ^aと同義であり、 R^4 はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシまたは置換もしくは非置換のアルキルチオを表すか、または R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す>で表されるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤。

【請求項2】 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表す請求項1記載のプロテアソーム阻害剤。

【請求項3】 R^4 がヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルコキシであり、 p が1であり、 R^1 が水素原子または NR^6R^7 （式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である）であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって

【化5】



（式中、 Y^2 は前記と同義である）であり、 X^1 が置換もしくは非置換の脂環式アルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンであり、 X^2 が NR^{17} （式中、 R^{17} は前記と同義である）である請求項1中に記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項4】 R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであるか、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 X^2 が NR^{17} （式中、 R^{17} は前記と同義である）である【但し、 m が0であり、 n および p が1であり、 R^2 がカルボキシであり、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 R^5 がsec-ブチルであり、かつ X^1 がシクロプロピレンまたはエチレンのとき、 R^1 は $NHC(=O)-C(CH_3)NH_2$ または $NHC(=O)-C(CH_3)NHC$

(=O)O-C(CH₃)₃ではない] 請求項 1 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 5】 R¹が水素原子またはNR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ前記と同義である）である請求項 3 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 6】 R¹がNR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ前記と同義である）であり、X¹がシクロプロピレンまたはアルキレンであり、X²がNHである請求項 5 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

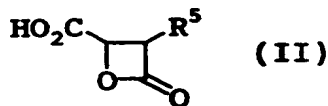
【請求項 7】 R⁴がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであり、R¹がNR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ前記と同義である）であり、X¹がシクロプロピレンまたはアルキレンである請求項 4 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 8】 R³とR⁴が一緒になって結合である請求項 4 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項 9】 mが0であり、nおよびpが1であり、R¹がNR⁶R⁷（式中、R⁶およびR⁷はそれぞれ前記と同義である）であり、R²がCOR^{13a}（式中、R^{13a}はアルキルアミノ、アラルキルオキシまたはアラルキルアミノである）であり、R⁵がアルキルであり、X¹がシクロプロピレン、アルキレンまたは置換もしくは非置換のフェニレンであり、かつX²がNHである請求項 8 記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩。

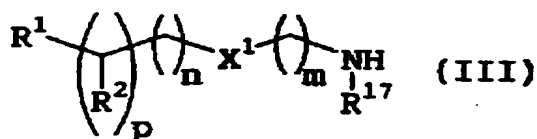
【請求項 10】 式 (II)

【化 6】



（式中、R⁵は前記と同義である）で表されるカルボン酸と式 (III)

【化 7】

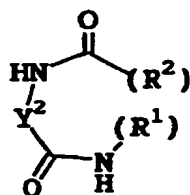


(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^{17} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)で表されるアミンとを反応させることを特徴とする、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 X^2 が NR^{17} である請求項 1 記載のカルボン酸誘導体の製造方法。

【請求項 1 1】 R^5 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである請求項 1 0 中に記載のカルボン酸またはその塩。

【請求項 1 2】 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が COR^{13} (式中、 R^{13} は前記と同義である) または $\text{CH}_2\text{OR}^{3a}$ (式中、 R^{3a} は前記と同義である) であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって

【化 8】



(式中、 Y^2 は前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンである請求項 1 0 中に記載のアミンまたはその塩。

【請求項 1 3】 R^1 がアミノであり、 R^{17} が水素原子である請求項 1 2 記載のアミンまたはその塩。

【請求項 1 4】 R^2 がカルボキシである請求項 1 3 記載のアミンまたはその塩。

【請求項 1 5】 請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載のアミンまたはその塩を有効成分として包含する医薬。

【請求項 1 6】 請求項 1 2 ~ 1 4 のいずれかに記載のアミンを保護基で保護した化合物またはその塩。

【請求項 1 7】 請求項 3 ～ 9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含する医薬。

【請求項 1 8】 請求項 3 ～ 9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤。

【請求項 1 9】 請求項 3 ～ 9 のいずれかに記載のカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含する抗腫瘍剤。

【発明の詳細な説明】

【 0 0 0 1 】

【発明の属する技術分野】

本発明は、カルボン酸誘導体を有効成分として含有し、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療または自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応を低下させることにも有用なプロテアソーム阻害剤に関する。

【 0 0 0 2 】

【従来技術】

プロテアソームは多機能性プロテアーゼとも呼ばれる多成分複合体である。その構造は円筒型の触媒サブユニットである 20S プロテアソームおよび U 字型の調節サブユニットから成る。両者が会合した 26S プロテアソームはダンベル型構造を有する分子量 200k の巨大複合体分子であり、細胞内でユビキチン化されたタンパク質を ATP 依存的に分解する役割を担っている [Tanaka K. et al., Molecular Biology Report, 24, 3-11 (1997); Baumeister W. et al., Cell, 92, 367-380 (1998)]。以前から白血病細胞でその発現レベルの上昇が報告されていたが、近年このユビキチン-プロテアソームによる分解機構が細胞周期制御および免疫始動制御と深く関わっていることが明らかとなってきた。多くの癌細胞では癌抑制遺伝子産物 p53 が変異または野生型に関わらずその分解の亢進が起きており正常に機能していない。野生型 p53 の誘導により細胞は G1 期停止またはアポトーシスを引き起こす。この野生型 p53 の分解を担っているのがユビキチン-プロテアソーム分解系である [Spataro V. et al. British J. Cancer, 77, 448-455 (1998)]

】。また最近になって乳癌、直腸癌、肺癌の臨床検体を用いた解析からこれらの癌で特に予後の悪いタイプではサイクリン依存性キナーゼの内在性インヒビターであるp27のプロテアソーム依存的分解が亢進していることが明らかとなっている [Porter P.L. et al., *Nature Medicine*, 3, 222-225 (1997); Catzavelos C. et al., *Nature Medicine*, 3, 227-230 (1997); Esposito V. et al., *Cancer Res.*, 57, 3381-3385 (1997)]。よってプロテアソーム阻害剤は癌細胞内で分解の亢進しているp53やp27を蓄積させ、それにより癌細胞の増殖停止をまたはアポトーシスを誘導することができる。さらにプロテアソームは免疫始動機構における内在性抗原のプロセッシング酵素としても機能していることが報告されている [Rock K. L. et al., *Cell*, 78, 761-771 (1994)]。またTNF- α 等の炎症性のサイトカインの転写調節因子NF- κ Bの活性化にも重要な役割を担っていることが明らかとなってきている [Palombella V. J., *Cell*, 78, 773-785 (1994)]。よってプロテアソーム阻害剤は臓器移植による拒絶反応を低下させることや炎症性疾患等にも有効であると考えられている。

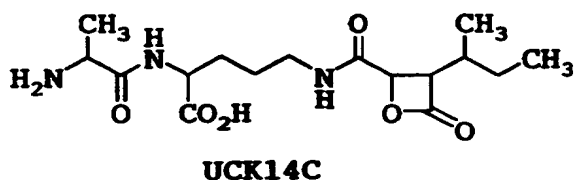
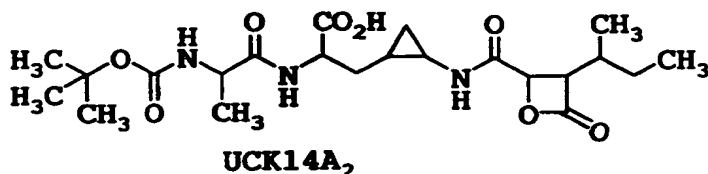
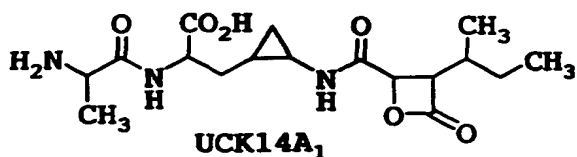
【0003】

既存のプロテアソーム選択的阻害剤としては放線菌の生産するラクタシスチン [Fenteany G., *J. Biol. Chem.*, 273, 8545-8548 (1998)] およびペプチドアルデヒド化合物MG132 [Palombella V.J., *Cell*, 78, 773-785 (1994)] 等が報告されている。これらの阻害剤は癌細胞の増殖停止またはアポトーシス誘導、NF- κ Bの活性化阻害作用を有するだけでなく神経細胞に対して突起伸長を誘導する化合物としても知られている [Omura S. et al., *J. Antibiot.*, 40, 113-116 (1991)]。よってプロテアソーム阻害剤は神経細胞変性等に関わる疾患にも有効と考えられている。

一方、UCK14化合物はストレプトマイセス属に属する微生物が生産する特開平9-169796号公報に開示されている化合物であり、抗腫瘍作用を示し、そのうちUCK14A₁、UCK14A₂およびUCK14Cは下記の構造を有するが、いずれもプロテアソーム阻害活性は知られていない。

【0004】

【化 9】



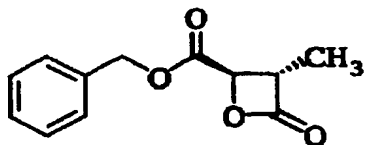
【0005】

また、化合物 (I) のうち、 m 、 n および p が0であり、 R^1 、 R^3 および R^5 が水素原子であり、 R^4 がヒドロキシであり、 X^1 がアリーレンであり、かつ X^2 がNHである化合物が知られているが、プロテアソーム阻害活性は知られていない [Shih, Hsieh, et al., Synthesis, 866-867 (1989)]。

一方、 β -ラクトン構造を有する下記の化合物が報告されている [S. Cammas et al., Polymer Bulletin, 33, 149-158 (1994)] が薬理活性については知られていない。

【0006】

【化 10】



【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明の目的は、プロテアソーム阻害剤を提供することにある。また、本発明の別の目的は、上記の作用を有する物質を有効成分として包含する医薬を提供することにある。具体的には、白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療、

- 自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応を低下させることに有用な医薬を提供することが本発明の目的である。本発明のさらに別の課題は抗腫瘍剤等の種々の医薬の有効成分として有用な新規カルボン酸誘導体を提供することにある。

【0008】

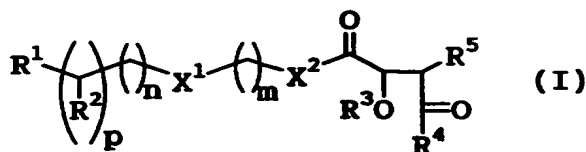
【課題を解決するための手段】

本発明者らは、UCK化合物およびUCK化合物の誘導体にプロテアソーム阻害活性を見出した。本発明はプロテアソームを阻害することにより悪性腫瘍、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患の治療に有効な薬剤に関する。

すなわち、本発明は、式 (I)

【0009】

【化11】

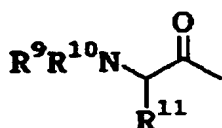


【0010】

＜式中、 m および n は同一または異なって0～10の整数を表し、 p は0または1の整数を表し、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアリールまたは NR^6R^7 {式中、 R^6 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^7 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^1R^8 (式中、 R^8 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、置換もしくは非置換の複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表し、 W^1 は酸素原子または硫黄原子を表す) または

【0011】

【化 12】

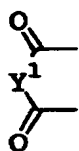


【0012】

〔式中、 R^9 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{10} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、 CW^2R^{8a} （式中、 R^{8a} および W^2 はそれぞれ前記 R^8 および W^1 と同義である）、置換もしくは非置換のアルキルスルホニル、置換もしくは非置換のアリールスルホニルまたは $PW^3R^{12}_2$ （式中、 R^{12} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 W^3 は前記 W^1 と同義である）を表すか、または R^9 と R^{10} が一緒になって、

【0013】

【化 13】



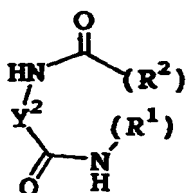
【0014】

〔式中、 Y^1 は置換もしくは非置換のアルキレンまたは置換もしくは非置換のアリレンを表す）を表し、 R^{11} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す〕を表す）を表し、 R^2 は水素原子、 COR^1 ³〔式中、 R^{13} はヒドロキシ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアルケニルオキシ、置換もしくは非置換のアラルキルオキシ、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルコキシ、置換もしくは非置換のアロイルアルコキシ、または $NR^{14}R^{15}$ （式中、 R^{14} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表し、 R^{15} は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニルアルキル、アミノ、置換もしくは非置換のアルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアリールアミノを表すか、または R^{14} と R^{15} が隣接するNと一緒にあって

—置換もしくは非置換の複素環基を形成する)を表す] または $\text{CH}_2\text{OR}^{3a}$ [式中、 R^{3a} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイルまたは SiR^{16}_3 (式中、 R^{16} は同一または異なって置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)を表す]を表すか、または R^1 と R^2 が一緒になって

【0015】

【化14】



【0016】

(式中、 Y^2 は置換もしくは非置換のアルキレンを表す)を表し、 X^1 は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン、置換もしくは非置換のアルケニレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンを表し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子または NR^{17} (式中、 R^{17} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す)を表し、 R^3 は前記 R^{3a} と同義であり、 R^4 はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシまたは置換もしくは非置換のアルキルチオを表すか、または R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表す>で表されるカルボン酸誘導体 [以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号についても同様である] またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤に関する。

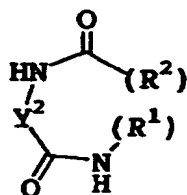
【0017】

また、化合物 (I) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表すカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤が別の形態としてあげられる。

別な観点からは、化合物 (I) のうち、 R^4 がヒドロキシまたは置換もしくは非置換のアルコキシであり、 p が 1 であり、 R^1 が水素原子または NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって

【0018】

【化15】



【0019】

(式中、 Y^2 は前記と同義である) であり、 X^1 が置換もしくは非置換の脂環式アルキレンまたは置換もしくは非置換のアリーレンであり、 X^2 が NR^{17} (式中、 R^{17} は前記と同義である) であるカルボン酸誘導体 [以下、化合物 (IA) という] またはその薬理的に許容される塩、または化合物 (I) のうち、 R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであるか、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 X^2 が NR^{17} (式中、 R^{17} は前記と同義である) である [但し、 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^2 がカルボキシであり、 R^3 と R^4 が一緒になって結合であり、 R^5 が *sec*-ブチルであり、かつ X^1 がシクロプロピレンまたはエチレンのとき、 R^1 は $NHC(=O)-C(CH_3)NH_2$ または $NHC(=O)-C(CH_3)NHC(=O)O-C(CH_3)_3$ ではない] カルボン酸誘導体 [以下、化合物 (IB) という] またはその薬理的に許容される塩に関する。また、化合物 (IA) のうち、 R^1 が水素原子または NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる。該化合物において、好ましくは、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンまたはアルキレンであり、 X^2 が NH であるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩があげられる。また、化合物 (IB) のうち、 R^4 がメルカプトまたは置換もしくは非置換のアルキルチオであり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 X^1 がシクロプロピレンまたはアルキレンであるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる

。さらに、式 (IB) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表すカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩が別の形態としてあげられる。該化合物のうち、好ましくは、 m が0であり、 n および p が1であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である) であり、 R^2 が COR^{13a} (式中、 R^{13a} はアルキルアミノ、アラルキルオキシまたはアラルキルアミノである) であり、 R^5 がアルキルであり、 X^1 がシクロプロピレン、アルキレンまたは置換もしくは非置換のフェニレンであり、かつ X^2 がNHであるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩があげられる。

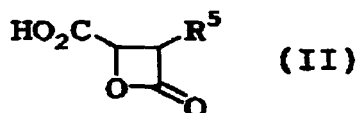
【0020】

上記の新規カルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩は、例えば、医薬の有効成分、また、抗腫瘍剤、抗炎症剤またはプロテアソーム阻害剤等の有効成分として有用である。

また、本発明は、式 (II)

【0021】

【化16】

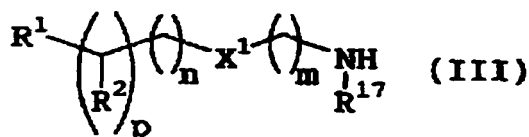


【0022】

(式中、 R^5 は前記と同義である) で表されるカルボン酸と式 (III)

【0023】

【化17】



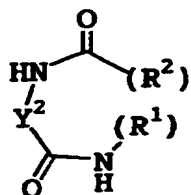
【0024】

(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^{17} および X^1 はそれぞれ前記と同義である) で表されるアミンとを反応させることを特徴とする、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 X^2 が NR^{17} である上記カルボン酸誘導体の製造方法に関する。さらに、化合物 (II

のう、 R^5 が置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルまたは置換もしくは非置換のアラルキルであるカルボン酸〔以下、化合物(IIa)という〕またはその塩に関する。また、化合物(III)のう、 m が0であり、 n および p が1であり、 R^1 が NR^6R^7 (式中、 R^6 および R^7 はそれぞれ前記と同義である)であり、 R^2 が COR^{13} (式中、 R^{13} は前記と同義である)または CH_2OR^{3a} (式中、 R^{3a} は前記と同義である)であるか、または R^1 と R^2 が一緒になって

【0025】

【化18】



【0026】

(式中、 Y^2 は前記と同義である)であり、 X^1 がシクロプロピレンであるアミン〔以下、化合物(IIIa)という〕またはその塩に関する。化合物(IIIa)のう、好ましくは、 R^1 がアミノであり、 R^{17} が水素原子であるアミン〔以下、化合物(IIb)という〕またはその塩、さらに好ましくは R^1 がアミノであり、 R^2 がカルボキシであり、 R^{17} が水素原子であるアミン〔以下、化合物(IIIc)という〕またはその塩があげられる。また、別の観点では、化合物(IIIa)～化合物(IIIc)を保護基で保護した化合物またはその塩に関する。

【0027】

別の観点からは、本発明により、化合物(I)またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含し、プロテアソーム阻害により治療が可能な疾患の治療のために用いる医薬に関する。このような疾患として、例えば白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等、さらに臓器移植による拒絶反応の低下等の疾患をあげることができる。

【0028】

上記の阻害剤または上記の医薬は、好ましくは、化合物(I)またはその薬理

的に許容される塩と製剤用添加物とを含む医薬組成物の形態で提供される。また、本発明は、上記プロテアソーム阻害剤または上記医薬の製造のための化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の使用、ならびにプロテアソームを阻害する方法であって、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の有効量をヒトを含む哺乳類動物に投与する工程を含む方法に関する。また、化合物 (II) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる。また、化合物 (III) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる。また、化合物 (IIIc) またはその塩は、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩の製造の上で有用な中間体として用いられる他に、医薬もしくは農薬の有効成分、医薬もしくは農薬の合成原料または合成中間体、化学調味料、食品添加剤、飼料添加剤、化粧品等の有効成分、有機合成におけるビルディング・ブロック、工業用原料 (例えばポリマー原料) 等として用いられる。

【0029】

【発明の実施の形態】

式 (I)、式 (II) および式 (III) 中の各基の定義において、アルキル、アルコキシ、アルキルアミノ、アルカノイル、アルコキシカルボニルアルキル、アルキルチオおよびアルキルスルホニルのアルキル部分としては、炭素数1~20の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシル、ウンデシル、ドデシル、ペンタデシル、エイコシル等があげられ、好ましくは、炭素数1~8である。アルキレン、脂環式アルキルアルコキシ、アロイルアルコキシおよびアルコキシカルボニルアルキルのアルキレン部分は、前記アルキル部分から水素原子を1つ除いたものである。脂環式アルキルおよび脂環式アルキルアルコキシの脂環式アルキル部分としては、炭素数3~8の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル等があげられる。脂環式アルキレンは、前記脂環式アルキルから水素原子を1つ除いたものである。アルケニルおよびアルケニルオキシのアルケニル部分としては、炭素数2~6の直鎖または分岐

状の、1～3個の二重結合を有する、例えば、ビニル、アリル、クロチル、プレニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル等があげられる。アルケニレンは、前記アルケニルから水素原子を1つ除いたものである。

【0030】

アリール、アリールアミノ、アリールスルホニル、アロイルアルコキシおよびアロイルのアリール部分としては、フェニル、ナフチル、アントリル、フェナントリル等があげられる。アラルキル、アラルキルオキシおよびアラルキルアミノのアラルキル部分としては、炭素数7～15の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル、アントリルメチル等があげられる。アリーレンは、前記アリールから水素原子を1つ除いたものである。

【0031】

複素環基は、酸素原子、硫黄原子、窒素原子等のヘテロ原子を少なくとも1個以上含む単環または多環式の各環が3～8員環の複素環基であり、好ましくはイミダゾリル、ピリジル、インドリル、キノリル、イソキノリル、キノキサリニル、キナゾリニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル等の各環が5員環または6員環の含窒素芳香族複素環基およびピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、テトラヒドロピリジニル等の各環が5員環または6員環の含窒素脂環式複素環基があげられる。さらに含酸素脂環式複素環基として、1,3-ジオキサラン-4-イル、1,3-ジオキサン-4-イル、1,3-ジオキサン-5-イル等も好適である。隣接するNと一緒に形成される複素環基としては、上記複素環基のうち、Nを含むものならいずれでもよい。

【0032】

置換アルキルアミノ、置換アルキルスルホニル、置換アルカノイル、置換アルコキシ、置換アルキレン、置換アラルキル、置換アラルキルアミノ、置換脂環式アルキル、置換脂環式アルキルアルコキシ、置換脂環式アルキレン、置換アラルキルオキシ、置換アルケニル、置換アルケニルオキシ、置換アルケニレン、置換アリール、置換アリールアミノ、置換アロイル、置換アロイルアルコキシ、置換

アルキルチオ、置換アリールスルホニル、置換の隣接するNと一緒に形成される複素環基および置換アリーレンの置換基としては、同一または異なって、ハロゲン、ニトロ、ヒドロキシ、アミノ、カルボキシ、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルキル、アルコキシ、アロイル、アラルキル、アロイルオキシ、アロイルアルコキシ、アルコキシカルボニル、アルケニルオキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、アラルキルオキシ、アルコキシアラルキルオキシカルボニル、アラルキルオキシカルボニル、脂環式アルキルアルコキシカルボニル、 $\text{OP}(\text{OH})_2$ 、 OSiR^{16a}_3 (式中、 R^{16a} は同一または異なってアルキルまたはアリールを表し、アルキルおよびアリールはそれぞれ前記と同義である)、 SiR^{16b}_3 (式中、 R^{16b} は前記 R^{16a} と同義である) 等があげられ、置換複素環基の置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、 CW^4R^{8d} [式中、 R^{8d} は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルキルアミノ、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリール、複素環基、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換のアラルキルアミノまたは置換もしくは非置換のアラルキルオキシを表す。ここで、アルキル、アルキルアミノ、アルコキシ、アリール、複素環基、アラルキル、アラルキルアミノおよびアラルキルオキシはそれぞれ前記と同義であり、置換アルキル、置換アルキルアミノ、置換アルコキシ、置換アリール、置換アラルキル、置換アラルキルアミノおよび置換アラルキルオキシの置換基は、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義であり、 W^4 は前記 W^1 と同義である] が包含され、置換アルキルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、置換アルケニルオキシカルボニル、置換アラルキルオキシカルボニル、置換脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよび置換アルコキシカルボニル (ここで、アルケニルオキシカルボニルのアルケニル部分は前記アルケニルと同義であり、アラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分は前記アラルキルと同義であり、脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよびアルコキシカルボニルのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、脂環式アルキルアルコキシカルボニルの脂環式アルキル部分は前記脂環式アルキルと同義であり、置換アルケニルオキシカルボニル、置換アラルキルオキシカルボニル

ル、置換脂環式アルキルアルコキシカルボニルおよび置換アルコキシカルボニルの置換基は、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である）が包含され、置換アルコキシカルボニルアルキルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基を含め、置換アロイル（ここで、アロイルは前記と同義であり、置換アロイルの置換基としては、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である）が包含される。

【 0 0 3 3 】

上記置換基の定義において、ハロゲンハフッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表し、アルカノイル、アルカノイルオキシ、アルキル、アルコキシ、アルコキシカルボニル、アルコキシカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルオキシ、ジアルキルカルバモイルオキシ、アルコシアラルキルオキシカルボニルおよびアロイルアルコキシのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、アロイル、アロイルオキシおよびアロイルアルコキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、アルケニルオキシカルボニルのアルケニル部分は前記アルケニルと同義であり、アラルキルオキシ、アラルキルオキシカルボニルおよびアルコシアラルキルオキシカルボニルのアラルキル部分は前記アラルキルと同義である。

【 0 0 3 4 】

化合物（IIIa）～化合物（IIIc）の保護基としては、保護基として使用することが可能なすべてを包含するが、例えば、アミノ基の保護基としては、置換もしくは非置換のアルコキシカルボニル、置換もしくは非置換のアリールオキシカルボニル、置換もしくは非置換のアルカノイル、置換もしくは非置換のアロイル等が、カルボキシル基の保護基としては、置換もしくは非置換のアルコキシ、置換もしくは非置換のアリールオキシ等があげられる〔ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら著、丸善（1985年）参照〕。

【 0 0 3 5 】

上記アルコキシカルボニル、アルカノイルおよびアルコキシのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、アリールオキシカルボニル、アロイルおよびアリールオキシのアリール部分は前記アリールと同義であり、置換アルコキシカルボニル、置換アリールオキシカルボニル、置換アルカノイル、置換アロイルの置換基

、置換アルコキシおよび置換アリールオキシは、前記置換アルキルアミノ等の置換基と同義である。

【0036】

化合物 (I) の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、臭化水素酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、ギ酸塩、酢酸塩、トリフルオロ酢酸塩、安息香酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、コハク酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、シュウ酸塩、メタンスルホン酸塩、p-トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩があげられる。金属塩としてはリチウム塩、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはグリシン、フェニルアラニン、アスパラギン酸、グルタミン酸、リジン等の付加塩があげられる。

【0037】

化合物 (II) および化合物 (III) の塩は、上記に記載された薬理的に許容される塩を含む化合物 (II) または化合物 (III) の塩として可能な種々の塩を包含する。

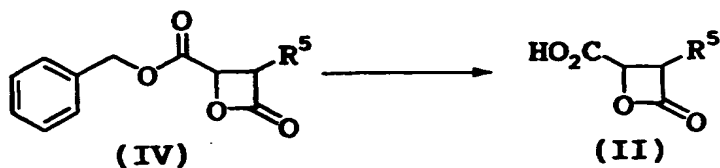
次に、化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の製造法について説明する。

なお、以下に示す製造法において、原料として用いられる化合物または生成物の1または2以上の官能基が実施方法の条件下で変化するか、または方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される方法、例えば、官能基の保護、脱保護 [例えば、プロテクティブ・グループス・イン・オーガニック・シンセシス (Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン (T. W. Greene) 著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド (John Wiley & Sons, Inc.) (1981年) 等参照]、酸化、還元、加水分解等を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法 1

【0038】

【化19】



【0039】

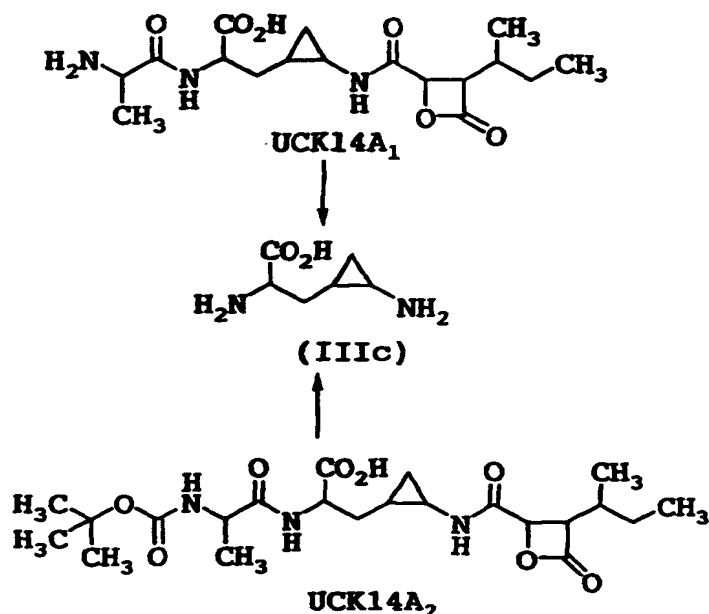
(式中、 R^5 は前記と同義である)

化合物 (II) は、文献 [Corey, E. J. et al., J. Am. Chem. Soc., 120, 2330-2336 (1998); S. Cammas et al., Polymer Bulletin, 33, 149-158 (1994)] に記載の方法に準じて製造できる化合物 (IV) を反応に不活性な溶媒中、触媒存在下に水素添加に付すことにより得ることができる。反応に用いられる溶媒としては、メタノール、エタノール、水等が用いられる。触媒としては、例えばパラジウム炭素、酸化白金等が用いられ、通常化合物 (IV) に対して0.1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。反応は、通常0~50℃の範囲で、10分~24時間で終了する。また、化合物 (II) は、Bajwa, J. S. et al., J. Org. Chem., 48, 1114-1116 (1983)等に記載の方法に準じて製造することもできる。

製造法 2

【0040】

【化20】



【0041】

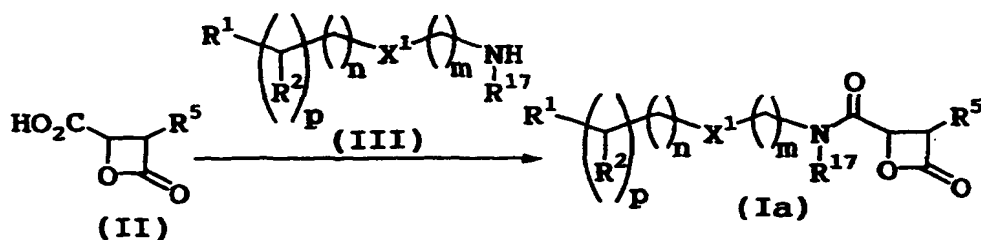
化合物 (IIIc) は、UCK14A₁ または UCK14A₂ を反応に不活性な溶媒中、酸存在下処理することにより得ることができる。

反応に用いられる溶媒としては、水、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等であればいずれでもよく、また無溶媒でもよい。酸としては、塩酸、硫酸等の無機酸であればいずれでもよいが、好ましくは塩酸が用いられ通常 UCK14A₁、UCK14A₂ に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。反応は通常0~150℃の範囲で、1時間~24時間で終了する。

製造法3

【0042】

【化21】



【0043】

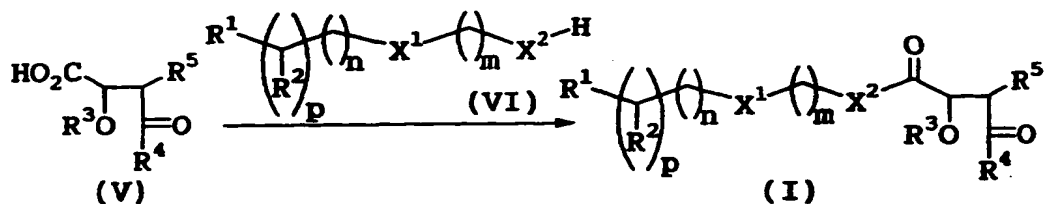
(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 R^{17} および X^1 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (I) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 X^2 が $N-R^{17}$ (式中、 R^{17} は前記と同義である) である化合物 (Ia) は、リジン、オルニチンまたは化合物 (IIIc) 等のアミノ酸から合成して得られる化合物 (III) [ペプチド合成の基礎と実験、泉屋ら著、丸善 (1985年) 参照] と化合物 (II) とを反応に不活性な溶媒中、縮合剤存在下で反応させることにより得ることができる。反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル等、反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。縮合剤としては、通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、例えばジシクロヘキシルカルボジイミド、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド等が用いられ、1-ヒドロキシベンゾトリアゾールまたはN-ヒドロキシサクシンイミド等を1~10当量さらに加えることもできる。化合物 (III) および縮合剤は通常、化合物 (II) に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。反応は通常、0~50℃の範囲で、5分~24時間で終了する。

製造法 4

【0044】

【化 2 2】



【0045】

(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同義である)

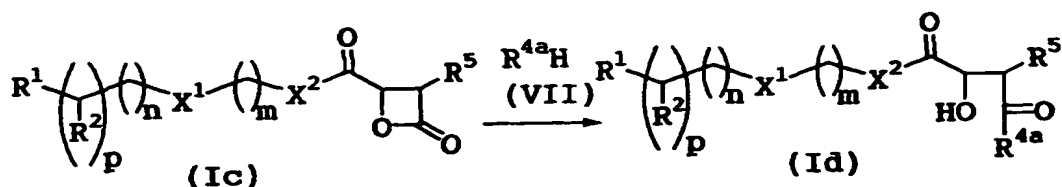
化合物 (I) は製造法 3 と同様の方法で化合物 (V) [Bajwa, J. S. et al., J. Org. Chem., 48, 1114-1116 (1983)参照] および化合物 (VI) より得ることが

できる。

製造法 5

【0046】

【化23】



【0047】

(式中、 m 、 n 、 p 、 R^1 、 R^2 、 R^5 、 X^1 および X^2 はそれぞれ前記と同義であり、 R^{4a} は前記 R^4 の定義より R^3 と R^4 が一緒になって結合を表す場合を除いた基を表す)

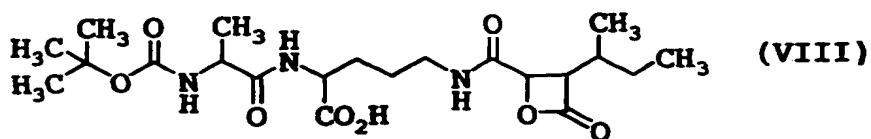
化合物 (I) のうち、 R^3 が水素原子である化合物 (Id) は、上記の製造法 4 により合成できるが、化合物 (I) のうち、 R^3 と R^4 が一緒になって結合した化合物 (Ic) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (VII) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、好ましくはジメチルスルホキシドが用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩、重炭酸塩あるいはリン酸塩が用いられる。化合物 (VII) および塩基は通常、化合物 (Ic) に対して 1 当量以上、好ましくは 1~200 当量用いられる。反応は通常、 $-10 \sim 50^\circ\text{C}$ の範囲で、10 分~24 時間で終了する。

製造法 6

化合物 (I) のうち、 R^1 が $\text{NHC}(=\text{O})-\text{C}(\text{CH}_3)\text{NR}^9\text{R}^{10}$ であり、 R^2 が COR^{13a} (式中、 R^{13a} は R^{13} の定義よりヒドロキシを除いた基を表す) であり、 m が 0 であり、 n および p が 1 であり、 R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 が sec-ブチルであり、 X^1 がシクロプロピレンまたはエチレンであり、かつ X^2 が NH である化合物 (Ie) は、上記の製造法 3 により合成できるが、例えば以下の合成経路により UCK14A₂または

【0048】

【化 24】

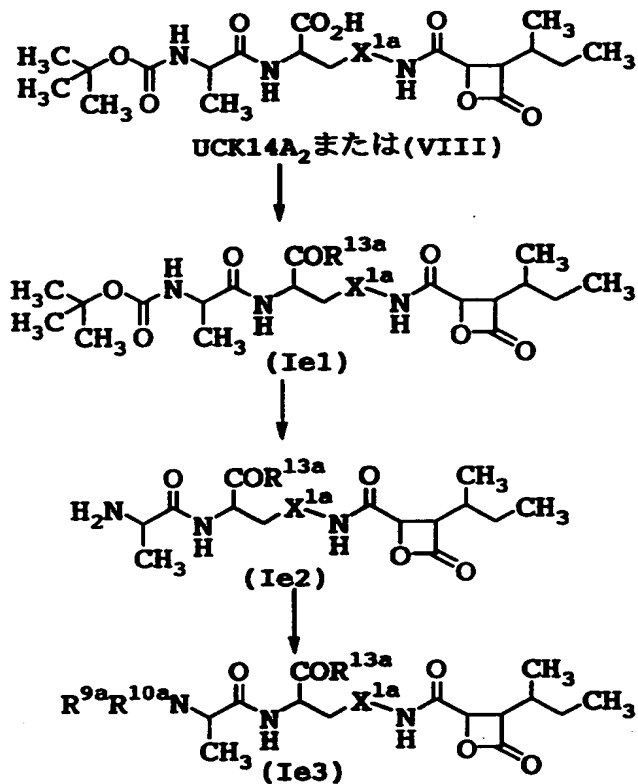


【0049】

を出発原料として製造することもできる。

【0050】

【化 25】



【0051】

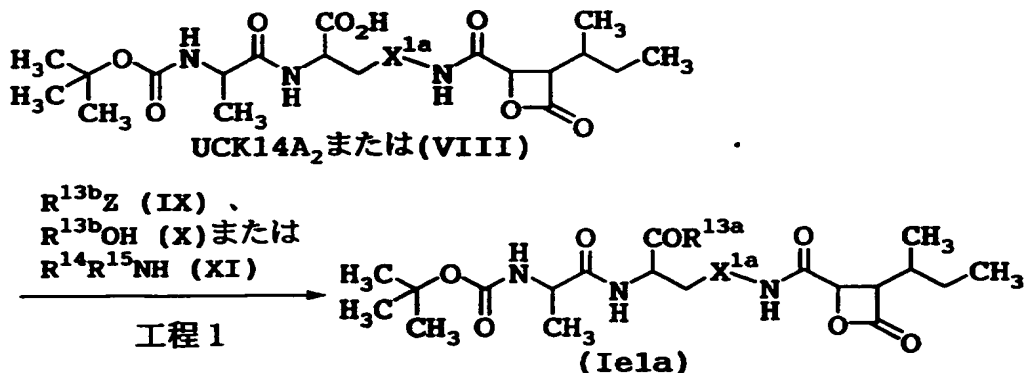
(式中、 R^{13a} は前記と同義であり、 R^{9a} および R^{10a} は前記 R^{9a} および R^{10a} の定義より R^9 が水素原子であり同時に R^{10} が水素原子あるいは $CO_2C(CH_3)_3$ である場合をそれぞれ除いた基を表し、 X^{1a} はシクロプロピレンまたはエチレンを表す)

化合物 (Ie) は R^9 、 R^{10} 、 R^{13} および X^{1a} の種類により、上記の合成経路に基づき、例えば以下に示す工程により製造することもできる。

(工程 1-1)

【0052】

【化26】



【0053】

(式中、R^{13b}は置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル、置換もしくは非置換のアラルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキルアルキルまたは置換もしくは非置換のアロイルアルキルを表し、R^{13a}、R¹⁴、R¹⁵およびX^{1a}はそれぞれ前記と同義であり、Zは塩素、臭素またはヨウ素を表す)

R^{13b}の定義において、脂環式アルキルアルキルおよびアロイルアルキルのアルキル部分は前記アルキルと同義であり、脂環式アルキルアルキルの脂環式アルキル部分は前記脂環式アルキルと同義であり、アロイルアルキルのアリール部分は前記アリールと同義であり、置換脂環式アルキルアルキルおよび置換アロイルアルキルの置換基は前記置換アルキルの置換基と同義であり、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

【0054】

化合物 (Ie) のうち、R⁹が水素原子であり、R¹⁰がCO₂C(CH₃)₃で表される化合物 (Ie1) は、UCK14A₂または化合物 (VIII) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で化合物 (IX) と反応させるか、縮合剤存在下で化合物 (X) あるいは化合物 (XI) と反応させることにより得ることができる。

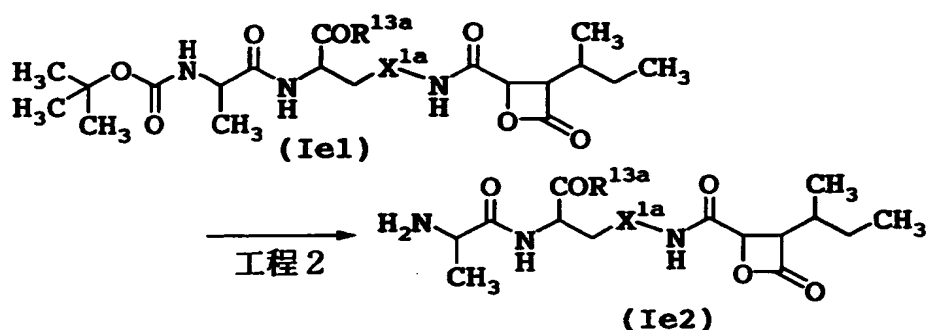
反応に用いられる溶媒としては、製造法3に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のア

ミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。縮合剤としては、前述の通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるものであればいずれでもよく、化合物(X)の場合、ジメチルアミノピリジン等を0.1~10当量さらに加えることもでき、化合物(XI)の場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を1~10当量さらに加えることもできる。化合物(IX)、化合物(X)、化合物(XI)、塩基および縮合剤は通常、UCK14A₂または化合物(VIII)に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。反応は通常、0~50℃の範囲で、5分~24時間で終了する。

(工程2)

【0055】

【化27】



【0056】

(式中、R^{13a}およびX^{1a}はそれぞれ前記と同義である)

化合物(Ie)のうち、R⁹およびR¹⁰が同時に水素原子で表される化合物(Ie2)は、化合物(Ie1)を溶媒中、酸存在下処理することにより得ることができる。

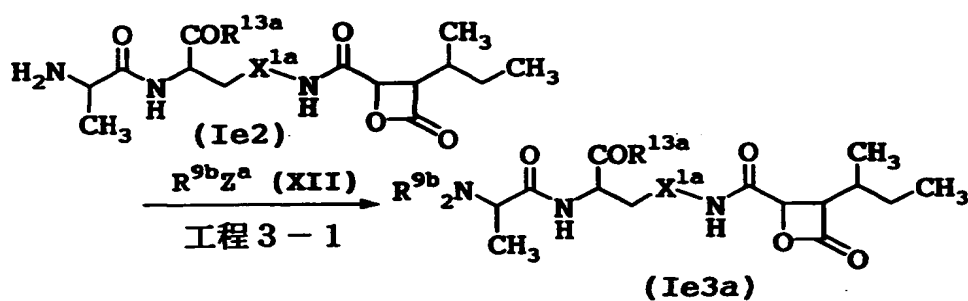
反応に用いられる溶媒としては、クロロホルム、ジクロロメタン、エーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、メタノール、エタノール等であればいずれでもよいが、好ましくはクロロホルム、ジクロロメタン等が用いられる。酸としては、例えばp-トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、ピリジニウムp-トルエンスルホネート、トリフルオロ酢酸、

トリフルオロメタンスルホン酸等の有機酸、塩酸、硫酸等の無機酸または四塩化チタン、三フッ化ホウ素・ジエチルエーテル錯体等のルイス酸であればいずれでもよいが、好ましくはトリフルオロ酢酸が用いられ、通常、化合物 (Ie1) に対して1当量以上、好ましくは1~10当量用いられる。反応は通常、0~50℃の範囲で、5分~24時間で終了する。

(工程 3-1)

【0057】

【化 28】



【0058】

(式中、 R^{9b} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 Z^a は前記Zと同義であり、 R^{13a} および X^{1a} はそれぞれ前記と同義である)

R^{9b} の定義において、置換もしくは非置換のアルキルおよび置換もしくは非置換のアラルキルはそれぞれ前記と同義である。

【0059】

化合物 (Ie) のうち、 R^9 および R^{10} が同一の置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルである化合物 (Ie3a) は、化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で化合物 (XII) と反応させることによって得ることができる。

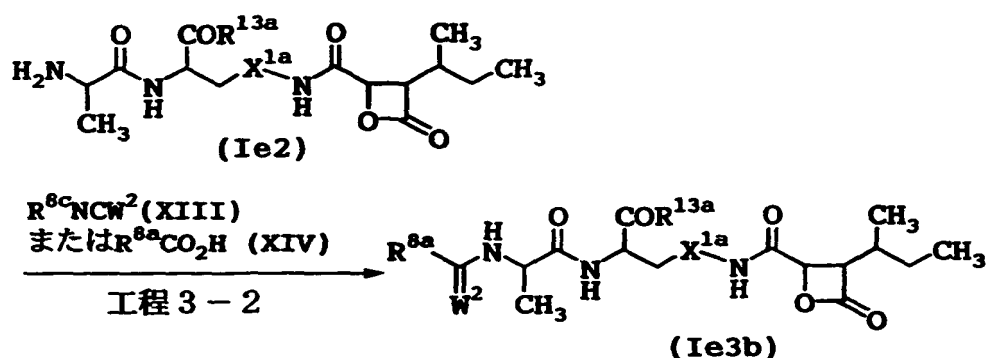
反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウム

等のアルカリ金属もしくはアルカリ土類金属の炭酸塩もしくは重炭酸塩が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XII) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して1当量以上、好ましくは1~200当量用いられる。反応は通常、0~50℃の範囲で、5分~24時間で終了する。

(工程 3-2)

【0060】

【化29】



【0061】

(式中、 R^{8c} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアラルキルを表し、 R^{8a} 、 R^{13a} 、 W^2 および X^{1a} はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (Ie) のうち、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が CW^2R^{8a} (式中、 R^{8a} および W^2 はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ie3b) は化合物 (Ie2) を不活性な溶媒中、塩基存在下で、 $R^{8c}NCW^2$ (式中、 R^{8c} および W^2 はそれぞれ前記と同義である) で表される化合物 (XIII) と反応させるか、縮合剤存在下で、 $R^{8a}CO_2H$ (式中、 R^{8a} は前記と同義である) で表される化合物 (XIV) と反応させることによって得ることができる。

【0062】

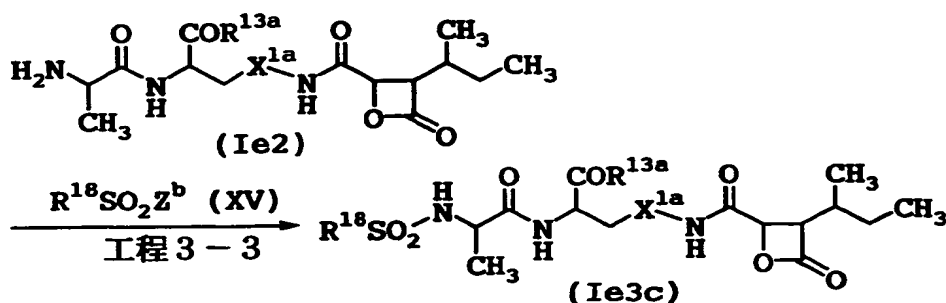
反応に用いられる溶媒としては、製造法3に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。縮合剤としては、前述の通常のカルボン酸とアミンの縮合に用いられるもので

あればいずれでもよく、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等を1～10当量さらに加えることもできる。化合物 (XIII)、化合物 (XIV)、塩基および縮合剤は通常、化合物 (Ie2) に対して1当量以上、好ましくは1～200当量用いられる。反応は通常、0～50℃の範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程 3-3)

【0063】

【化30】



【0064】

(式中、 Z^b は前記Zと同義であり、 R^{13a} および X^{1a} はそれぞれ前記と同義であり、 R^{18} は置換もしくは非置換のアルキルまたは置換もしくは非置換のアリールを表す)

R^{18} の定義において、置換もしくは非置換のアルキルおよび置換もしくは非置換のアリールはそれぞれ前記と同義である。

【0065】

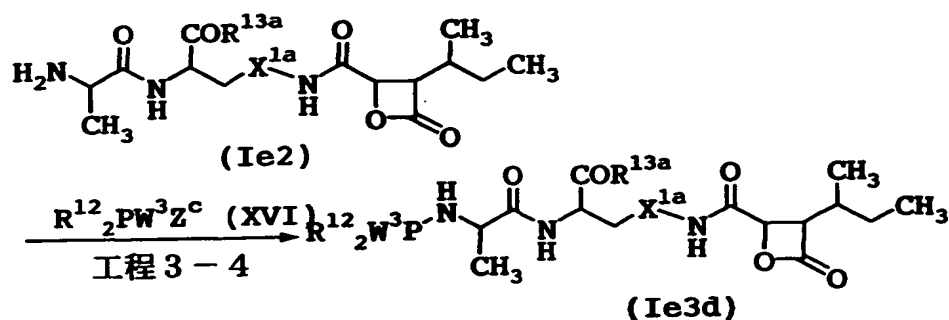
化合物 (Ie) のうち、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が SO_2R^{18} (式中、 R^{18} は前記と同義である) である化合物 (Ie3c) は化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下で、化合物 (XV) と反応させることにより得ることもできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法3に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XV) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して1当量以上、好ましくは1～200

当量用いられる。反応は通常、0～50℃の範囲で、5分～24時間で終了する。

(工程 3-4)

【0066】

【化 31】



【0067】

(式中、 Z^c は前記Zと同義であり、 R^{12} 、 R^{13a} 、 X^{1a} および W^3 はそれぞれ前記と同義である)

化合物 (Ie) のうち、 R^9 が水素原子であり、 R^{10} が $PW^3R^{12}_2$ (式中、 R^{12} および W^3 はそれぞれ前記と同義である) である化合物 (Ie3d) は化合物 (Ie2) を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、化合物 (XVI) と反応させることにより得ることできる。反応に用いられる溶媒としては、製造法 3 に記載の反応に不活性な溶媒であればいずれでもよく、これらは単独もしくは混合して用いられる。塩基としてはピリジン、イミダゾール、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等のアミン類が用いられ、ジメチルアミノピリジン等を触媒として用いることもできる。化合物 (XVI) および塩基は通常、化合物 (Ie2) に対して1当量以上、好ましくは1～200当量用いられる。反応は通常、0～50℃の範囲で、5分～24時間で終了する。

【0068】

化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の製造において、官能基の変換は、上記各工程の方法以外に公知の方法 [例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック (Larock) 著、(1989年)] によっても行うことができる。

上述した製造法における目的化合物は、有機合成化学で常用される精製法、例えば、中和、濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、再結晶、各種クロマトグラフィー等により単離精製することができる。

【 0 0 6 9 】

化合物 (I)、化合物 (II) および化合物 (III) の中には、ジアステレオマー等立体異性体が存在し得るものがあるが、本発明はこれらを含むすべての可能な異性体およびそれらの混合物を包含する。

また、化合物 (I)、その薬理的に許容される塩、化合物 (II)、化合物 (III) およびそれらの塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、これらの付加物も本発明に包含される。

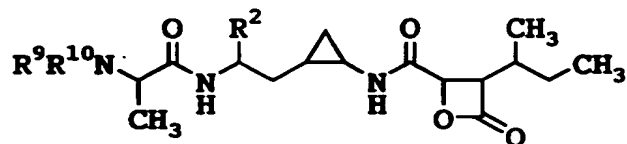
【 0 0 7 0 】

上記製造法によって得られる化合物 (I) の具体例を第 1 表に示す。

【 0 0 7 1 】

【表 1】

第 1 表 化合物 (I) の具体例 (1)



化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
1	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₃
2	H	H·CF ₃ CO ₂ H	CO ₂ CH ₃
3	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
4	H	H·CF ₃ CO ₂ H	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₅
5	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C ₁₀ H ₇
6	H	H·CF ₃ CO ₂ H	CO ₂ CH ₂ C ₁₀ H ₇
7	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C ₁₂ H ₉
8	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₄ F
9	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂
10	H	H·CF ₃ CO ₂ H	CO ₂ CH ₂ CH=CH ₂

【0 0 7 2】

【表 2】

第 1 表 化合物 (I) の具体例 (2)

化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
11	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
12	H	H · CF ₃ CO ₂ H	CO ₂ CH ₂ CH ₂ CH ₃
13	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ C(CH ₃) ₃
14	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C ₆ H ₁₁
15	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ Si(CH ₃) ₃
16	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ OH
17	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ OCH ₃
18	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CO ₂ CH ₂ C(=O)C ₆ H ₅
19	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CONHCH ₂ C ₆ H ₅
20	H	H · CF ₃ CO ₂ H	CONHCH ₂ C ₆ H ₅
21	H	CO ₂ C(CH ₃) ₃	CONHCH ₂ C ₁₀ H ₇

【0 0 7 3】

【表 4】


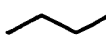
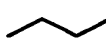
第 1 表 化合物 (I) の具体例 (4)

化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²
33	H		
34	H	CHO	
35	H	COCH ₃	
36	H		
37	H	CO ₂ CH ₂ OSi(CH ₃) ₂ C(CH ₃) ₃	
38	H	CO ₂ CH ₂ OH	
39	H		
40	H	SO ₂ CH ₃	
41	H		
42			
43			

【 0 0 7 5 】

【表 5】

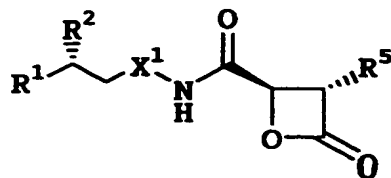
第 1 表 化合物 (I) の具体例 (5)

$ \begin{array}{c} \text{R}^2 \\ \\ \text{R}^1 - \text{CH} - \text{CH}_2 - \text{X}^1 - \text{NH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{CH}(\text{CH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2) - \text{C}(=\text{O}) - \text{O} - \text{C}(=\text{O}) \end{array} $			
化合物番号	R ¹	R ²	X ¹
44	$ \begin{array}{c} \text{O} \quad \text{NH (R}^1) \\ \parallel \quad \\ \text{H}_3\text{C} - \text{CH} - \text{N} - \text{CO (R}^2) \\ \\ \text{H} \end{array} $		
45	$ \begin{array}{c} \text{H}_3\text{C} \quad \text{O} \quad \text{H} \quad \text{O} \\ \quad \quad \quad \\ \text{H}_3\text{C} - \text{C} - \text{O} - \text{C} - \text{N} - \text{CH} - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} \\ \quad \quad \\ \text{CH}_3 \quad \text{O} \quad \text{CH}_3 \end{array} $	$ \text{CO}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 $	
46	$ \text{CF}_3\text{CO}_2\text{H} \cdot \text{H}_2\text{N} - \text{CH}(\text{CH}_3) - \text{C}(=\text{O}) - \text{NH} $	$ \text{CO}_2 - \text{CH}_2 - \text{C}_6\text{H}_5 $	

【 0 0 7 6 】

【表 6】

第 1 表 化合物 (I) の具体例 (6)

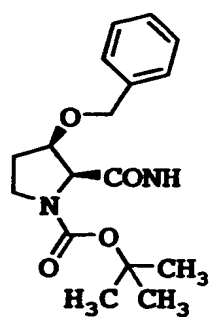
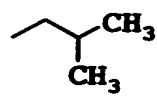

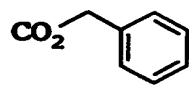
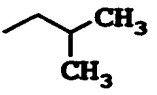

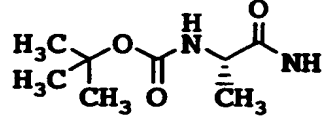
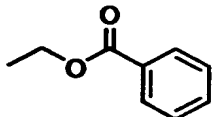
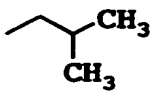

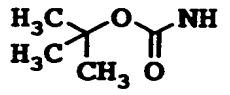
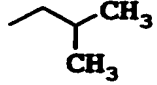

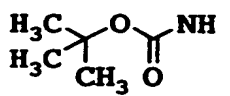
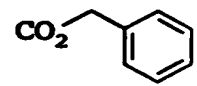
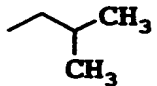

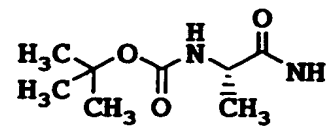
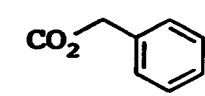
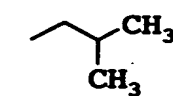

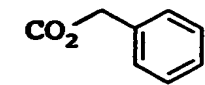
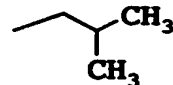



化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	X ¹
47				結合
48				
49				
50				
51		H		
52	CF ₃ CO ₂ H · H ₂ N	H		
53		H		

【0077】

【表 7】

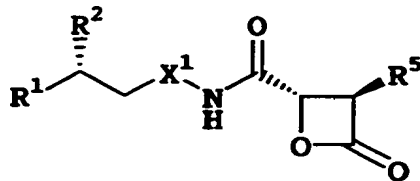
第 1 表 化合物 (I) の具体例 (7)

$ \begin{array}{c} R^2 \\ \\ R^1-CH_2-CH_2-X^1-NH-C(=O)-[4-membered\ ring\ with\ O\ and\ R^5] \end{array} $				
化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	X ¹
54		H		
55	H			
56				
57		CO ₂ H		
58				
59				
60	CF ₃ CO ₂ H · H ₂ N-CH(CH ₃)-CONH ₂			

【0078】

【表 8】

第 1 表 化合物 (I) の具体例 (8)



化合物番号	R ¹	R ²	R ⁵	X ¹
61				
62	CF ₃ CO ₂ H · H ₂ N			
63				
64	CF ₃ CO ₂ H · H ₂ N			
65		H		
66	CF ₃ CO ₂ H · H ₂ N	H		

【 0 0 7 9 】

【表 9】

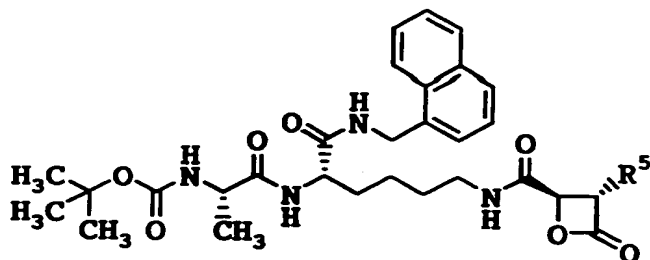
第 1 表 化合物 (I) の具体例 (9)

化合物番号	R ⁹	R ¹⁰	R ²	R ⁴
67	H		CO ₂ H	OCH ₃
68	H	CF ₃ CO ₂ H·H		OCH ₃
69	H			S-CH ₂ -CH ₂ -OH
70	H	CF ₃ CO ₂ H·H		S-CH ₂ -CH ₂ -OH

【 0 0 8 0 】

【表 10】

第1表 化合物 (I) の具体例 (10)

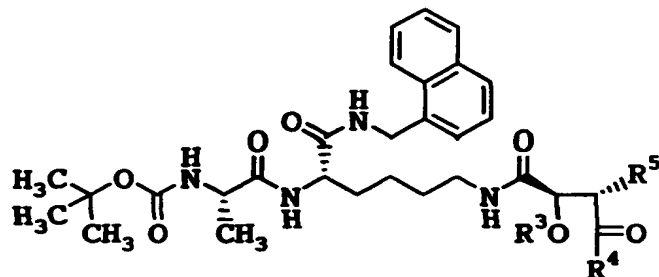


化合物番号	R ⁵
73	H
74	
75	

【0081】

【表 11】

第 1 表 化合物 (I) の具体例 (11)

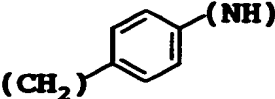
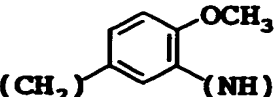
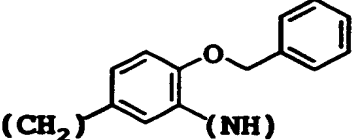


化合物番号	R ³	R ⁴	R ⁵
76	H	-S-CH ₃	
77		OCH ₃	
78		OCH ₃	
79		OH	

【0082】

【表 1 2】

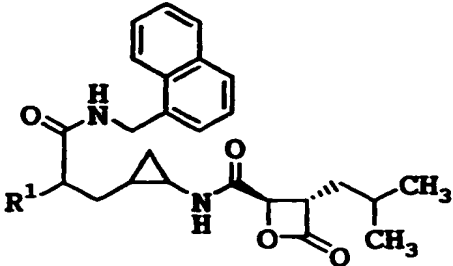
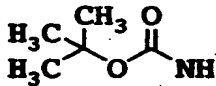
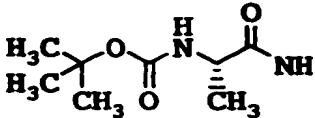
第 1 表 化合物 (I) の具体例 (1 2)

化合物番号	X^1
80	
81	
82	

【 0 0 8 3 】

【表 13】

第 1 表 化合物 (I) の具体例 (13)

	
化合物番号	R¹
90	
91	

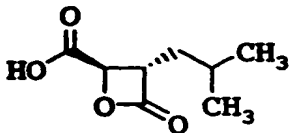
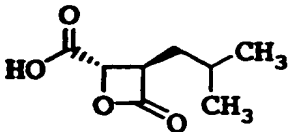
【0084】

次に、上記製造法によって得られる化合物 (II) の具体例を第2表に示す。

【0085】

【表 14】

第 2 表 化合物 (II) の具体例

化合物番号	
71	
72	

【0086】

次に、上記製造法によって得られる化合物 (III) の具体例を第3表に示す。

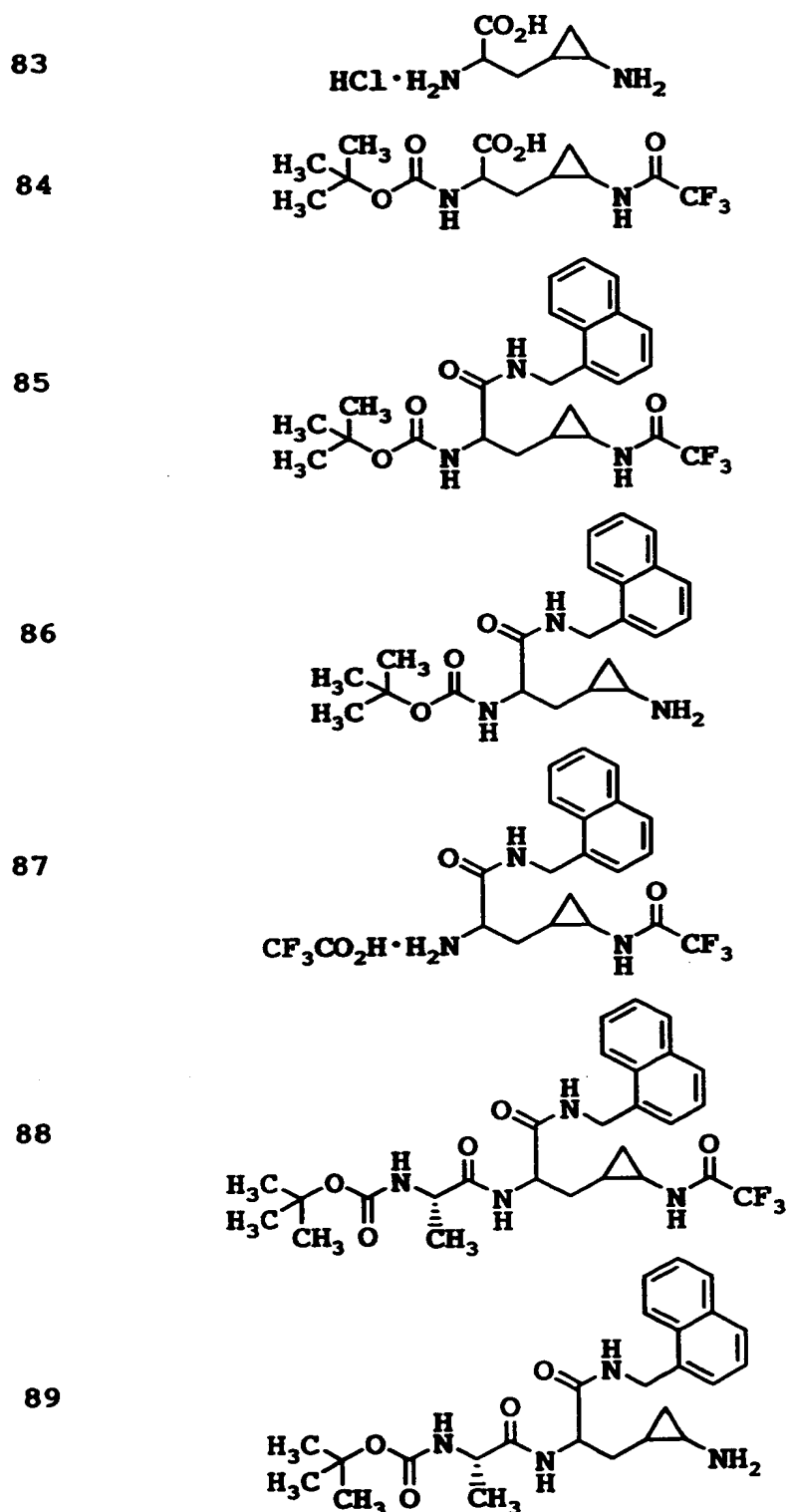
特平 1 1 - 2 8 8 5 3 9

【 0 0 8 7 】

【 表 1 5 】

第3表 化合物(III)の具体例

化合物番号



【0088】

次に、代表的な化合物 (I) のプロテアソーム阻害活性、WiDr抗細胞活性および抗腫瘍活性を試験例で説明する。

【0089】

試験例 1 : プロテアソーム阻害活性

プロテアソームとしては公知の方法を参考にして、HeLa S3細胞抽出液より分子量分画した粗精製酵素溶液を使用した [Ugai S. et al., J. Biochem., 113, 754-768(1993); Orino E. et al., FEBS, 284, 206-210 (1991)]。HeLa S3細胞 1×10^9 個を 5 ml のバッファー A [20mM Tris(pH 7.5), 2mM ATP, 5mM $MgCl_2$, 1mM ジチオトレイトール (DTT)] に分散させた後、4℃ でホモゲナイズした。10万G で遠心分離した上澄をCentricon-500 (アミコン社製) により濃縮し、2.5ml のバッファー B [25mM Tris·HCl (pH7.5), 2mM ATP, 1mM DTT, 20%グリセロール] で希釈した。得られた高分子量画分 (分子量>500k) をプロテアソーム活性検出用の酵素溶液とした。プロテアソーム阻害活性を測定するための基質として Suc-Leu-Leu-Val-Tyr-AMC [Suc: スクシニル (Succinyl); AMC: アミノメチルクマリン (Aminomethylcoumarin)] (ペプチド研社製) を用いた (2mM の DMSO 溶液として保存)。反応は 96 穴マイクロタイタープレートを用い以下の方法で行った。96 μ l の反応バッファー [20 mM Tris·HCl (pH8), 0.5 mM EDTA, 0.04% ドデシル硫酸ナトリウム (SDS)] に 1 μ l の薬剤溶液 (DMSO) および 2 μ l の酵素溶液を加えた後に 1 μ l の基質溶液を加え 37℃ で 1 時間インキュベートした。反応液に 0.1ml の反応停止バッファー [0.1M Tris(pH8.9), 0.5% SDS] を加えた後に遊離したアミノメチルクマリンの蛍光強度を Ex380nm, Em460nm で測定した (1420 ARVO, Wallac 社製)。化合物を添加しない場合の蛍光強度を 100 としてプロテアソームの活性を 50% 阻害する化合物の量 (IC_{50}) を算出した。結果を第 4 表に示す。

【0090】

【表 1 6】

第 4 表 プロテアソーム阻害活性(1)	
化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
UCK14A ₁	0.40
1	0.05
2	0.07
3	0.015
4	0.03
5	0.0062
6	0.038
7	0.017
8	0.014
9	0.026
10	0.046
11	0.019
12	0.051
13	0.03
14	0.018
15	0.018
16	0.052
17	0.019
18	0.012
19	0.0062
20	0.011
21	0.004
22	0.012
23	0.017
24	0.015
25	0.024
26	0.013
27	0.003
28	0.005

【0 0 9 1】

【表 17】

第 4 表 プロテアソーム阻害活性(2)	
化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
29	0.005
30	0.004
31	0.011
32	0.005
33	0.015
34	0.038
35	0.027
36	0.021
37	0.006
38	0.041
39	0.008
40	0.024
41	0.012
42	0.022
43	0.014
44	0.047
45	0.006
46	0.006
47	0.15
48	0.050
49	0.030
50	0.030
53	0.25
54	0.047
55	0.077
56	0.022
58	0.026
59	0.033
60	0.04

【0092】

【表 18】

第 4 表 プロテアソーム阻害活性(3)	
化合物番号	IC ₅₀ (μ M)
74	0.003
75	0.001
81	0.5
82	0.1
90	0.022
91	0.024

【0093】

試験例2：ヒト結腸癌WiDr細胞に対する増殖阻害活性

96穴マイクロタイタープレートに、10%ウシ胎児血清を含むMEM培地で懸濁したヒト結腸癌WiDr細胞を 2×10^3 細胞/ウェルずつ分注し、5%炭酸ガスインキュベーター内で、37℃、24時間、前培養を行なった。その後培地により適宜希釈した試験化合物を50 μ l/ウェルずつ添加した。この時に各溶液の試験化合物の終濃度は最高で100 μ Mまたは1 μ Mとなる。さらに37℃で72時間、5%炭酸ガスインキュベーター内で培養した。培養が終了する5時間前に、終濃度が1mg/mLとなるように培養培地中に溶解したMTT [3-(4,5-ジメチルチアゾール-2-イル)-2,5-ジメチルテトラゾリウムブロミド] を50 μ l/ウェルずつ分注した。培養終了後、ジメチルスルホキシドを150 μ l/ウェルずつ分注し、プレートミキサーで激しく攪拌して、MTT-ホルマザンの結晶を完全に溶解した。その後、マイクロプレートリーダーで550nmと630nmの吸光度の差を測定した。細胞増殖阻害活性は50%増殖阻止濃度 (IC_{50}) で示した。結果を第5表に示す。

【0094】

【表 1 9】

第 5 表 ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性(1)

化合物番号	IC ₅₀ (72 時間, μ M)
UCK14A ₁	>30
1	0.79
3	0.037
4	0.05
5	0.03
6	0.04
7	0.7
9	0.01
10	0.068
11	0.01
12	<0.041
13	0.49
14	0.30
15	0.20
16	0.95
17	0.18
18	0.20
19	0.19
20	0.057
21	0.52
22	<0.041
23	0.41
24	0.02

【0 0 9 5】

【表 2 0】

第 5 表 ヒト結腸癌 WiDr 細胞に対する増殖阻害活性(2)

化合物番号	IC ₅₀ (72 時間, μ M)
25	0.059
26	0.16
28	0.093
30	0.064
31	0.113
32	0.433
33	0.076
34	1.2
35	0.093
36	0.062
37	5.7
39	0.486
40	0.45
41	2.4
43	3.9
45	0.3
46	0.15
50	1.8
56	1.9
68	1.13
90	40
91	22

【0 0 9 6】

試験例 3 : ヌードマウス移殖ヒト結腸癌株 WiDr に対する抗腫瘍活性

化合物 4 をエタノールに溶解後、cremophor EL (SIGMA 社製) および生理食塩液を加えて所定濃度に調整した。この時の最終濃度はエタノール 5%、cremophor EL 7.5%、生理食塩液 87.5% となる。ヒト結腸癌株 WiDr は 2 mm 角の腫瘍片を BALB/c-nu/nu マウスの腹側部に皮下移植し、腫瘍体積 [長径 (a)、短径 (b) : $ab^2/2$] が 25~60 mm³ に達した時点で、1 群 5 匹として調製した試験化合物を腹腔内にそれぞれ 5 日間連日投与した。

試験化合物の抗腫瘍活性は、経日的に腫瘍体積を測定し、各測定日の体積 (V) と試験化合物投与開始日の体積 (V₀) の比を求め、T/C (%) を計算した。その結果を第 6 表に示す。

【0 0 9 7】

【表 21】

第 6 表 WiDr マウス固形腫瘍に対する抗腫瘍活性		
化合物番号	投与量(mg/kg/日)	T/C(7 日,%)
4	5.0	56
4	10.0	49

【0098】

本発明により得られる化合物は、抗腫瘍剤として有用であり、そのままあるいは各種の投与形態で用いることができる。例えば、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩を注射剤として用いる場合には、希釈剤としてこの分野に常用されているもの、例えば、生理食塩水、ブドウ糖注射液、乳糖注射液、マンニト注射液等に溶解して用いるか、または日本薬局方に基づいた凍結乾燥注射剤もしくは塩化ナトリウム等と混合した粉末注射剤として用いてもよい。また、これらの注射剤にポリエチレングリコール、HCO-60（界面活性剤；日光ケミカル社製）等の補助剤、エタノールおよび／またはリポソーム、シクロデキストリン等担体を加えてもよい。これらの注射剤は、通常、静脈内投与に供せられるが、動脈内投与、腹腔内投与、胸腔内投与も可能である。

【0099】

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と適当な賦形剤、崩壊剤、結合剤、滑沢剤等を常法により混合成形して錠剤、粒剤、粉剤、シロップ剤等とすることにより経口剤として用いることもできる。また、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と常用される担体とを常法により混合成形して坐剤とし直腸投与も可能である。さらには、化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩と常用される担体とを常法により混合して点鼻剤、点眼剤、局所用クリーム等とすることにより経皮剤として用いることもできる。

【0100】

化合物 (I) またはその薬理的に許容される塩は、経口的または軟膏、注射剤等として非経口的に投与可能であり、その有効用量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常 1 日あたり、0.01~1000mg/60kg、好ましくは 0.01~100mg/60kg を週 1 回または 3 週間に 1 回の間隔で投与する

のが好ましい。

【0101】

【実施例】

以下の実施例および参考例で示される各化合物の物理化学的データは次の機器類によって測定した。

MS	日本電子	HX/HX110A
^1H NMR	ブルーカー	DMX500(500MHz)
	日本電子	α 400(400MHz)
	日本電子	Lambda300(300MHz)
IR	日本分光	IR-810

以下の実施例および参考例において、化合物の物理データ中、「FABMS」は「FAB」法によるマススペクトルを、「HRFABMS」は「FAB」法による高分解能マススペクトルを示し、「calculated」は分子式に基づく理論値を、「found」は実測値を意味する。「ODS」はオクタデシル化シリカゲルを表す。

【0102】

また以下の実施例および参考例において、通常の後処理とは下記の反応後処理を表す。

各工程の反応終了後、必要に応じて反応液に水、酸、緩衝液等を加え、酢酸エチル、エーテル、クロロホルム、ジクロロエタン等の非水溶性溶媒で抽出する。抽出液は水、食塩水等で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、溶媒を減圧下に留去する。

【0103】

実施例1 化合物1の合成

UCK14A₂(10 mg, 0.021 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.20 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.0050 mL, 0.080 mmol)および炭酸カリウム(5.0 mg, 0.036 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~100/1で溶出)で精製し、化合物1(9.5 mg, 収率 92%)を得た。

^1H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.99(br d, J=7.8 Hz, 1H), 6.57(br s, 1H), 5.

36(br d, J=7.1 Hz, 1H), 4.91(ddd, J=4.4, 4.6, 8.0 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.7 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.56(dd, J=4.6, 7.3 Hz, 1H), 2.51(m, 1H), 2.44(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.66(m, 1H), 1.39-1.48(m, 12H), 1.34(m, 1H), 1.15(m, 1H), 1.08(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.68-0.83(m, 2H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 484(M+H)⁺ calculated for C₂₃H₃₇N₃O₈=483

【 0 1 0 4 】

実施例2 化合物2の合成

化合物1(2.5 mg, 0.051 mmol)をジクロロメタン(0.20 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.05 mL, 0.67 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODSカラムクロマトグラフィー(水/メタノール=0/100~100/0で溶出)で精製し、化合物2(2.0 mg, 収率 80%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.67(d, J=9.3 Hz, 1H), 6.74(br s, 1H), 4.89(m, 1H), 4.67(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.20(m, 1H), 3.73(s, 3H), 3.55(dd, J=4.7, 7.6 Hz, 1H), 2.54(br s, 1H), 2.46(br d, J=14.9 Hz, 1H), 1.99(m, 1H), 1.57-1.68(m, 5H), 1.33(m, 1H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.79(m, 1H), 0.70(m, 1H), 0.63(m, 1H)

FABMS m/z: 384(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₂₉N₃O₆=383

【 0 1 0 5 】

実施例3 化合物3の合成

UCK14A₂(9.6 mg, 0.021 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(0.24 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.011 mL, 0.092 mmol)および炭酸カリウム(6.0 mg, 0.043 mmol)を加え、25℃で1.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で展開)で精製し、化合物3(4.6 mg, 収率 40%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.04(br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.52(br s, 1H), 5.36(br d, J=6.4 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.96(m, 1H), 4.60(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.74(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.97(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H),

1.30(m, 1H), 1.13(m, 1H), 1.06(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(d, J=7.4 Hz, 3H),
0.83(m, 1H), 0.73(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 560(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₁N₃O₈=559

【 0 1 0 6 】

実施例4 化合物4の合成

実施例3で得られる化合物3(5.4 mg, 0.096 mmol)をジクロロメタン(0.54 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.12 mL, 1.6 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODSカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~0/100で溶出)で精製し、化合物4(5.6 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.59(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.71(br s, 1H), 5.14(s, 2H), 4.92(m, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.43(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.52(m, 1H), 2.46(br d, J=15.6 Hz, 1H), 1.96(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.53(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.11(m, 1H), 1.03(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(d, J=7.5 Hz, 3H), 0.91(m, 1H), 0.73(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 460(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₃N₃O₆=459

【 0 1 0 7 】

実施例5 化合物5の合成

実施例3と同様に、UCK14A₂(32 mg, 0.069 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.2 mL)、2-(ブロモメチル)ナフタレン(69 mg, 0.031 mmol)および炭酸カリウム(20 mg, 12 mmol)から化合物5(29 mg, 収率 69%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.12(d, J=9.0 Hz, 1H), 7.77-7.88(m, 4H), 7.50(m, 2H), 7.42(dd, J=1.7, 8.4 Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.39(br d, J=8.1 Hz, 1H), 5.34(d, J=13.0 Hz, 1H), 5.29(d, J=13.0 Hz, 1H), 4.99(ddd, J=4.2, 4.4, 8.6 Hz, 1H), 4.58(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.39(dd, J=4.6, 7.4 Hz, 1H), 2.43-2.56(m, 2H), 1.73-1.97(m, 2H), 1.54(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.26(m, 1H), 1.00(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.60-0.87(m, 2H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z: 610(M+H)⁺ calculated for C₃₃H₄₃N₃O₈=609

HRFABMS calculated for $C_{33}H_{44}N_3O_8(M+H)^+$ 610.3128 found 610.3129

【0 1 0 8】

実施例6 化合物6の合成

実施例4と同様に、実施例5で得られる化合物5(12 mg, 0.020 mmol)、ジクロロメタン(1.2 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.24 mL, 3.1 mmol)から化合物6(10 mg, 収率 99%)を得た。

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 9.59(br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 7.70–7.91(m, 4H), 7.43–7.56(m, 2H), 7.38(dd, $J=1.4, 8.4$ Hz, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.31(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.26(d, $J=14.7$ Hz, 1H), 4.94(m, 1H), 4.59(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.15(m, 1H), 3.34(dd, $J=4.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.38–2.60(m, 2H), 1.82(m, 1H), 1.40–1.65(m, 2H), 1.27(d, $J=9.0$ Hz, 3H), 1.18(m, 1H), 0.95(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.84(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.50–0.74(m, 2H)

FABMS m/z : 510($M+H$) $^+$ calculated for $C_{28}H_{35}N_3O_6=509$

HRFABMS calculated for $C_{28}H_{36}N_3O_6(M+H)^+$ 510.2605 found 510.2624

【0 1 0 9】

実施例7 化合物7の合成

UCK14A₂(49 mg, 0.10 mmol)をアセトニトリル(4.9 mL)に溶解し、9-(クロロメチル)アントラセン(0.12 g, 0.52 mmol)および炭酸カリウム(29 mg, 0.21 mmol)を加え、25℃で7.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n -ヘキサン/酢酸エチル=1/1で展開)で精製し、粗精製物(24 mg)を得た。これをさらに分取用高速液体クロマトグラフィー(HPLC)(ODSカラム, アセトニトリル/水=80/20で溶出)で精製し、化合物7(16 mg, 収率 23%)を得た。

IR(KBr): 3244, 2970, 2930, 1836, 1708, 1656, 1529, 1492, 1451, 1383, 1366, 1246, 1167, 1098, 958, 913, 886, 734 cm^{-1}

1H NMR($CDCl_3$, 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, $J=9.2$ Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.28(d, $J=8.8$ Hz, 2H), 8.02(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 7.46–7.59(m, 4H), 6.40(br s, 1H), 6.23(d, $J=12.4$ Hz, 1H), 6.13(d, $J=12.7$ Hz, 1H), 5.31(br d, $J=7.9$ Hz, 1H), 4.93(ddd, $J=4.1, 4.7, 8.8$ Hz, 1H), 4.45(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 2.86(dd, $J=5.1, 5.9$ Hz, 1H), 2.32–2.43(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.67(m,

1H), 1.40(s, 9H), 1.22-1.45(m, 2H), 1.13(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.81(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.57(m, 1H), 0.41-0.49(m, 2H)

FABMS m/z: 660(M+H)⁺ calculated for C₃₇H₄₅N₃O₈=659

HRFABMS calculated for C₃₇H₄₆N₃O₈(M+H)⁺ 660.3285 found 660.3281

【 0 1 1 0 】

実施例8 化合物8の合成

UCK14A₂(49 mg, 0.11 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(4.9 mL)に溶解し、3-フルオロベンジルブロミド(0.065 mL, 0.53 mmol)および炭酸カリウム(29 mg, 0.21 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、化合物8(48 mg, 収率 78%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.17(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.32(m, 1H), 6.98-7.16(m, 3H), 6.75(br s, 1H), 5.39(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 4.98(dd, J=4.6, 4.6, 9.2 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 3.50(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.50(m, 2H), 1.86-2.07(m, 2H), 1.63(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.39(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.91(m, 3H), 0.78(m, 1H), 0.68(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 578(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₀N₃O₈F=577

HRFABMS calculated for C₂₉H₄₁N₃O₈F(M+H)⁺ 578.2878 found 578.2886

【 0 1 1 1 】

実施例9 化合物9の合成

UCK14A₂(50 mg, 0.11 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(5.0 mL)に溶解し、アリルブロミド(0.041 mL, 0.47 mmol)および炭酸カリウム(31 mg, 0.22 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2で溶出)で精製し、粗精製物(41 mg)を得た。これをさらに分取用HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=55/45で溶出)で精製し、化合物9(35 mg, 収率 63%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.10(br d, J=8.8 Hz, 1H), 6.70(br s, 1H), 5.89(ddd, J=5.7, 10.7, 16.2 Hz, 1H), 5.40(br d, J=7.9 Hz, 1H), 5.32(dd, J

=1.4, 17.2 Hz, 1H), 5.23(dd, J=1.3, 10.4 Hz, 1H), 4.94(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.63(m, 3H), 4.40(m, 1H), 3.54(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.43-2.56(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.24-1.39(m, 5H), 1.08(d, J=6.1 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.68-0.85(m, 2H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 510(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₉N₃O₈=509

HRFABMS calculated for C₂₅H₄₀N₃O₈(M+H)⁺ 510.2815 found 510.2833

【 0 1 1 2 】

実施例10 化合物10の合成

実施例4と同様に、実施例9で得られる化合物9(18 mg, 0.035 mmol)、ジクロロメタン(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.35 mL, 4.6 mmol)から化合物10(18 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.67(br d, J=9.3 Hz, 1H), 6.90(br s, 1H), 5.88(ddd, J=5.5, 10.5, 17.1 Hz, 1H), 5.32(dd, J=1.3, 17.1 Hz, 1H), 5.23(d, J=1.3, 10.5 Hz, 1H), 4.89(m, 1H), 4.68(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.8 Hz, 2H), 4.18(m, 1H), 3.52(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.47(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.58(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.23-1.49(m, 2H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 410(M+H)⁺ calculated for C₂₀H₃₁N₃O₆=409

HRFABMS calculated for C₂₀H₃₂N₃O₆(M+H)⁺ 410.2291 found 410.2304

【 0 1 1 3 】

実施例11 化合物11の合成

UCK14A₂(50 mg, 0.11 mmol)をジクロロメタン(5.0 mL)に溶解し、n-ブチルアルコール(0.015 mL, 0.16 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(25 mg, 0.21 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(2.6 mg, 0.021 mmol)を加え、25℃で1.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2で溶出)で精製し、粗精製物(31 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC

(ODSカラム, アセトニトリル/水=60/40で溶出)で精製し、化合物11(9.3 mg, 収率 9.8%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 9.02(br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.61(br s, 1H), 5.40(br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.63(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.40(m, 1H), 4.12(d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.55(m, 1H), 2.41-2.54(m, 3H), 2.00(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.42(d, $J=7.4$ Hz, 3H), 1.23-1.40(m, 5H), 1.09(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 0.84-1.00(m, 8H), 0.61(m, 1H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z : 526($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=525$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(M+H)^+$ 526.3128 found 526.3118

【 0 1 1 4 】

実施例12 化合物12の合成

実施例4と同様に、実施例11で得られる化合物11(25 mg, 0.048 mmol)、ジクロロメタン(2.5 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.51 mL, 6.6 mmol)から化合物12(27 mg, 収率 100%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 9.60(br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 4.86(m, 1H), 4.69(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.18(m, 1H), 4.12(t, $J=6.6$ Hz, 2H), 3.53(dd, $J=4.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.55-1.71(m, 5H), 1.24-1.44(m, 4H), 1.14(m, 1H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.92(t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.67-0.84(m, 5H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z : 426($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_6=425$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{36}\text{N}_3\text{O}_6(M+H)^+$ 426.2605 found 426.2624

【 0 1 1 5 】

実施例13 化合物13の合成

UCK14A₂(30 mg, 0.064 mmol)をジクロロメタン(0.90 mL)およびシクロヘキサン(1.8 mL)に溶解し、tert-ブチル 2,2,2トリクロロアセトイミデート(0.11 mL, 0.064 mmol)およびボロントリフルオリドジエチルエーテレート(0.0079 mL, 0.064 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/2で溶出)で精製し、粗精製物(20 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=60/40で溶

出)で精製し、化合物13(18 mg, 収率 54%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.88(br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.42(br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.78(m, 1H), 4.63(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.52(dd, $J=4.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.38-2.53(m, 2H), 2.00(m, 1H), 1.61-1.75(m, 2H), 1.45(s, 9H), 1.39-1.44(m, 12H), 1.33(m, 1H), 1.08(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z : 526($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=525$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(M+H)^+$ 526.3128 found 526.3098

【0 1 1 6】

実施例14 化合物14の合成

実施例11と同様に、UCK14A₂(47 mg, 0.099 mmol)、ジクロロメタン(4.7 mL)、シクロヘキシルメタノール(0.024 mL, 0.20 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41 mg, 0.20 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(47 mg, 0.40 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(4.8 mg, 0.040 mmol)から化合物14(15 mg, 収率 26%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.02(d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.63(br s, 1H), 5.40(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 3.93(d, $J=6.2$ Hz, 2H), 3.54(dd, $J=4.6, 7.7$ Hz, 1H), 2.41-2.54(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.55-1.77(m, 7H), 1.39-1.45(m, 12H), 1.15-1.38(m, 7H), 1.08(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z : 566($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_8=565$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_8(M+H)^+$ 566.3442 found 566.3453

【0 1 1 7】

実施例15 化合物15の合成

実施例11と同様に、UCK14A₂(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(4.9 mL)、2-(トリメチルシリル)エタノール(0.015 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(25 mg, 0.21 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(2.6 mg, 0.021 mmol)から

化合物15(15 mg, 収率 25%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.98(br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 6.62(br s, 1H), 5.39(br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.85(ddd, $J=4.3, 4.5, 8.8$ Hz, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.38(m, 1H), 4.12-4.37(m, 2H), 3.55(dd, $J=4.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.38-2.54(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.58-1.75(m, 2H), 1.38-1.47(m, 12H), 1.33(m, 1H), 1.08(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.98(t, $J=8.7$ Hz, 2H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.71-0.86(m, 2H), 0.60(m, 1H), 0.04(s, 9H)

FABMS m/z : 570($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}=569$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{27}\text{H}_{48}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}(M+H)^+$ 570.3211 found 570.3216

【0 1 1 8】

実施例16 化合物16の合成

実施例9と同様に、UCK14A₂(43 mg, 0.091 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.3 mL)、2-ヨードエタノール(0.035 mL, 0.46 mmol)および炭酸カリウム(25 mg, 0.18 mmol)から化合物16(24 mg, 収率 51%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, $J=8.6$ Hz, 1H), 6.80(br s, 1H), 5.33(br d, $J=7.8$ Hz, 1H), 4.96(ddd, $J=4.0, 4.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.63(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.40(ddd, $J=2.9, 6.6, 11.4$ Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 4.12(ddd, $J=2.9, 5.5, 11.7$ Hz, 1H), 3.68-3.86(m, 2H), 3.62(dd, $J=4.4, 7.5$ Hz, 1H), 2.57(m, 1H), 2.48(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.69(m, 1H), 1.39-1.48(m, 12H), 1.23-1.37(m, 2H), 1.09(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.71(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z : 514($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9=513$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_9(M+H)^+$ 514.2764 found 514.2767

【0 1 1 9】

実施例17 化合物17の合成

実施例9と同様に、UCK14A₂(51 mg, 0.11 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(5.1 mL)、プロモメチルメチルエーテル(0.044 mL, 0.54 mmol)および炭酸カリウム(30 mg, 0.22 mmol)から化合物17(15 mg, 収率 27%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.12(br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 5.

.38(br d, J=7.5 Hz, 1H), 5.30(d, J=5.9 Hz, 1H), 5.24(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.95(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.40(m, 1H), 3.55(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 3.37(s, 3H), 2.45-2.58(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.58-1.77(m, 2H), 1.40-1.48(m, 12H), 1.32(m, 1H), 1.07(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.74-0.85(m, 2H), 0.62(m, 1H)

FABMS m/z: 514(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₉N₃O₉=513

HRFABMS calculated for C₂₄H₄₀N₃O₉(M+H)⁺ 514.2765 found 514.2759

【 0 1 2 0 】

実施例18 化合物18の合成

実施例9と同様に、UCK14A₂(46 mg, 0.098 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(4.6 mL)、2-ブromoアセトフェノン(98 mg, 0.49 mmol)および炭酸カリウム(27 mg, 0.20 mmol)から化合物18(28 mg, 収率 49%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.46(br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.87(m, 2H), 7.62(m, 1H), 7.50(m, 2H), 6.67(br s, 1H), 5.43(br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.38(s, 2H), 5.09(m, 1H), 4.62(d, J=4.5 Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 3.66(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.56-2.74(m, 2H), 1.89(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.55(m, 1H), 1.38-1.47(m, 12H), 1.19(m, 1H), 0.99(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85-0.96(m, 2H), 0.79(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.65(m, 1H)

FABMS m/z: 588(M+H)⁺ calculated for C₃₀H₄₁N₃O₉=587

【 0 1 2 1 】

実施例19 化合物19の合成

UCK14A₂(52 mg, 0.11 mmol)をジクロロメタン(5.2 mL)に溶解し、ベンジルアミン(0.012 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(23 mg, 0.11 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(26 mg, 0.22 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で溶出)で精製し、粗精製物(67 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=50/50で溶出)で精製し、化合物19(31 mg, 収率 50%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.14(br d, J=6.5 Hz, 1H), 7.18-7.45(m, 5H),

6.90(m, 1H), 6.77(br s, 1H), 5.29(br d, J=6.7 Hz, 1H), 4.83(m, 1H), 4.56(d, J=4.5 Hz, 1H), 4.50(dd, J=4.6, 14.9 Hz, 1H), 4.36(dd, J=5.5, 15.0 Hz, 1H), 4.31(m, 1H), 3.33(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.61(m, 1H), 2.41(m, 1H), 1.92(m, 1H), 1.80(m, 1H), 1.57(m, 1H), 1.42(s, 9H), 1.34(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 1.01(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 559(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₂N₄O₇=558

HRFABMS calculated for C₂₉H₄₃N₄O₇(M+H)⁺ 559.3132 found 559.3149

【 0 1 2 2 】

実施例20 化合物20の合成

実施例4と同様に、実施例19で得られる化合物19(18 mg, 0.033 mmol)、ジクロロメタン(1.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.36 mL, 4.7 mmol)から化合物20(16 mg, 収率 85%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.51(br d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25-7.38(m, 6H), 7.02(br s, 1H), 4.74(m, 1H), 4.58(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.37-4.43(m, 2H), 4.17(m, 1H), 3.40(dd, J=4.6, 7.9 Hz, 1H), 2.43(m, 1H), 2.28(m, 1H), 1.90(m, 1H), 1.44-1.63(m, 5H), 1.28(m, 1H), 0.98(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.90(m, 1H), 0.89(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.75(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 459(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₄N₄O₅=458

【 0 1 2 3 】

実施例21 化合物21の合成

実施例19と同様に、UCK14A₂(49 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(4.9 mL)、1-ナフタレンメチルアミン(0.015 mL, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(22 mg, 0.11 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水合物(25 mg, 0.21 mmol)から化合物21(38 mg, 収率 60%)を得た。

IR(KBr): 3272, 3054, 2974, 2936, 1835, 1650, 1513, 1454, 1367, 1249, 1166, 1100, 1021, 914, 887, 778, 668 cm⁻¹

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.07(br s, 1H), 7.97(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.80(m, 1H), 7.48(m, 2H), 7.40(m, 2H), 6.84(br s, 1H), 6.55(s, 1H), 5.25(

br d, $J=6.4$ Hz, 1H), 5.04(dd, $J=6.5, 14.7$ Hz, 1H), 4.82(m, 1H), 4.74(dd, $J=4.8, 14.5$ Hz, 1H), 4.36(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 2.86(m, 1H), 2.63(m, 1H), 2.27(m, 1H), 1.88(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.40(s, 9H), 1.24-1.37(m, 2H), 1.20(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.90(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.78-0.85(m, 4H), 0.73(m, 1H), 0.55(m, 1H)

FABMS m/z : 609(M+H)⁺ calculated for $C_{33}H_{44}N_4O_7=608$

HRFABMS calculated for $C_{33}H_{45}N_4O_7(M+H)^+$ 609.3288 found 609.3306

【 0 1 2 4 】

実施例22 化合物22の合成

実施例4と同様に、実施例21で得られる化合物21(28 mg, 0.046 mmol)、ジクロロメタン(2.8 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.57 mL, 7.3 mmol)から化合物22(25 mg, 収率 86%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.45(br d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.76-7.90(m, 2H), 7.71(m, 1H), 7.37-7.47(m, 2H), 7.27-7.35(m, 2H), 7.23(m, 1H), 6.90(br s, 1H), 4.62-4.85(m, 3H), 4.41(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.06(dd, $J=4.4, 7.3$ Hz, 1H), 2.18-2.35(m, 2H), 1.77(m, 1H), 1.23-1.48(m, 5H), 1.11(m, 1H), 0.93(m, 1H), 0.88(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.80(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.66(m, 1H), 0.45(m, 1H)

FABMS m/z : 509(M+H)⁺ calculated for $C_{28}H_{36}N_4O_5=508$

HRFABMS calculated for $C_{28}H_{37}N_4O_5(M+H)^+$ 509.2764 found 509.2780

【 0 1 2 5 】

実施例23 化合物23の合成

UCK14A₂(30 mg, 0.063 mmol)をジクロロメタン(3.0 mL)に溶解し、フェニルヒドラジン(0.0062 mL, 0.063 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.063 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(15 mg, 0.13 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層クロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で展開)で精製し、粗精製物(25 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=50/50で溶出)で精製し、化合物23(22 mg, 収率 62%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.19(br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 8.52(br s, 1H), 7.14-7.23(m, 2H), 6.74-6.91(m, 4H), 6.16(br d, $J=3.6$ Hz, 1H), 5.32(br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 4.90(m, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 3.55(dd, $J=4.6, 7.9$ Hz, 1H), 2.44-2.58(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.84(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.40-1.46(m, 12H), 1.26(m, 1H), 1.03(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.90(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.70(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z : 560($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_5\text{O}_7=559$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_5\text{O}_7(M+H)^+$ 560.3084 found 560.3094

【 0 1 2 6 】

実施例24 化合物24の合成

実施例19と同様に、UCK14A₂ (21 mg, 0.044 mmol)、ジクロロメタン (2.1 mL)、*n*-ブチルアミン (0.0044 mL, 0.044 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド (9.1 mg, 0.044 mmol) および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物 (10 mg, 0.088 mmol) から化合物24 (21 mg, 収率 89%) を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.10(br d, $J=7.1$ Hz, 1H), 6.81(br s, 1H), 6.48(m, 1H), 5.32(br d, $J=6.2$ Hz, 1H), 4.75(m, 1H), 4.62(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.52(dd, $J=4.4, 7.7$ Hz, 1H), 3.22(dd, $J=7.0, 12.8$ Hz, 1H), 3.21(dd, $J=6.6, 12.3$ Hz, 1H), 2.58(m, 1H), 2.42(m, 1H), 2.00(m, 1H), 1.39-1.55(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.41(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.23-1.39(m, 5H), 1.07(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.84-1.01(m, 7H), 0.80(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z : 525($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7=524$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7(M+H)^+$ 525.3288 found 525.3268

【 0 1 2 7 】

実施例25 化合物25の合成

実施例4と同様に、実施例24で得られる化合物24 (24 mg, 0.046 mmol)、ジクロロメタン (2.4 mL) および トリフルオロ酢酸 (0.48 mL, 6.3 mmol) から化合物25 (23 mg, 収率 92%) を得た。

^1H NMR(CD_3CN , 300MHz) δ ppm: 9.10(m, 1H), 7.50(s, 1H), 6.70(br s, 1H), 4.70(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 4.10(m, 1H), 3.65(dd, $J=4.4, 8.2$ Hz,

1H), 3.07-3.20(m, 3H), 2.49(m, 1H), 2.26(m, 1H), 1.85-1.98(m, 6H), 1.52(m, 2H), 1.23-1.46(m, 4H), 1.01(d, J=7.0 Hz, 3H), 0.79-0.96(m, 6H), 0.54(m, 1H)

FABMS m/z: 425(M+H)⁺ calculated for C₂₁H₃₆N₄O₅=424

HRFABMS calculated for C₂₁H₃₇N₄O₅(M+H)⁺ 425.2782 found 425.2764

【 0 1 2 8 】

実施例26 化合物26の合成

UCK14A₂(40 mg, 0.085 mmol)をジクロロメタン(4.0 mL)に溶解し、モルフォリン(0.0074 mL, 0.085 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(18 mg, 0.085 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(20 mg, 0.17 mmol)を加え、25℃で2.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5~1/10で溶出)で精製し、化合物26(12 mg, 収率 26%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.53(br d, J=7.1 Hz, 1H), 6.65(br s, 1H), 5.33(br d, J=7.1 Hz, 1H), 5.07(ddd, J=4.4, 4.6, 9.0 Hz, 1H), 4.61(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.32(m, 1H), 3.40-3.77(m, 9H), 2.50(m, 1H), 1.90-2.09(m, 2H), 1.61-1.82(m, 2H), 1.43(m, 9H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.31(m, 1H), 1.09(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.61(m, 1H)

FABMS m/z: 539(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₄₂N₄O₈=538

HRFABMS calculated for C₂₆H₄₃N₄O₈(M+H)⁺ 539.3081 found 539.3067

【 0 1 2 9 】

実施例27 化合物27の合成

実施例19と同様に、UCK14A₂(46 mg, 0.098 mmol)、ジクロロメタン(4.6 mL)、L-アラニンベンジルエステル(21 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(24 mg, 0.12 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール水和物(27 mg, 0.23 mmol)から化合物27(20 mg, 収率 32%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.00(br d, J=7.5 Hz, 1H), 7.30-7.41(m, 5H), 7.20(m, 1H), 6.67(br s, 1H), 5.30(br d, J=7.0 Hz, 1H), 5.18(d, J=12.3 Hz, 1H)

z, 1H), 5.13(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.87(m, 1H), 4.61(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.57(m, 1H), 4.34(m, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 2.46-2.59(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.58-1.72(m, 2H), 1.40-1.48(m, 12H), 1.38(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.98(m, 1H), 0.92(d, J=7.3 Hz, 3H), 0.76(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z: 631(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₄₆N₄O₉=630

HRFABMS calculated for C₃₂H₄₇N₄O₉(M+H)⁺ 631.3344 found 631.3358

【0130】

実施例28 化合物28の合成

実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)をテトラヒドロフラン(1.0 mL)および水(1.0 mL)に溶解し、ベンジルクロロホルメート(20 mg, 0.14 mmol)および炭酸水素ナトリウム(12 mg, 0.14 mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、化合物28(20 mg, 収率 95%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.13(br d, J=9.4 Hz, 1H), 7.23-7.42(m, 10H), 6.58(br s, 1H), 5.68(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 5.09(s, 2H), 4.97(m, 1H), 4.60(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.47(m, 1H), 3.45(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.54-1.72(m, 2H), 1.41(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.04(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.72(m, 1H), 0.57(m, 1H)

FABMS m/z: 594(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₃₉N₃O₈=593

【0131】

実施例29 化合物29の合成

実施例4で得られる化合物4(40 mg, 0.070 mmol)をテトラヒドロフラン(2.0 mL)および水(2.0 mL)に溶解し、4-ブロモベンジルクロロホルメート(120 mg, 0.35 mmol)および炭酸水素ナトリウム(29 mg, 0.35 mmol)を加え、0℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、化合物29(39 mg, 収率 83%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.13(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.43-7.49(m, 2H),

7.29-7.37(m, 5H), 7.17-7.24(m, 2H), 6.59(br s, 1H), 5.72(br d, J=7.7 Hz, 1H), 5.15(s, 2H), 5.02(s, 2H), 4.96(m, 1H), 4.60(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.44(m, 1H), 3.45(dd, J=4.5, 7.5 Hz, 1H), 2.42-2.55(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.70(m, 1H), 1.62(m, 1H), 1.40(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.04(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.93(m, 1H), 0.53-0.68(m, 2H)

FABMS m/z: 672(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₃₈N₃O₈⁷⁹Br=671

【 0 1 3 2 】

実施例30 化合物30の合成

実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)に溶解し、ベンジルイソシアネート(0.017 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(9.7 mL, 0.070 mmol)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で溶出)で精製し、化合物30(19 mg, 収率 92%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.12(br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.14-7.40(m, 10H), 6.65(br s, 1H), 5.98(m, 1H), 5.55(m, 1H), 5.15(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.09(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.74(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.58(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.32(d, J=5.5 Hz, 2H), 3.46(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.49(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.94(m, 1H), 1.61(m, 1H), 1.38(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.19-1.35(m, 2H), 1.03(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.93(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.90(m, 1H), 0.69(m, 1H), 0.50(m, 1H)

FABMS m/z: 593(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₄₀N₄O₇=592

【 0 1 3 3 】

実施例31 化合物31の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、イソプロピルイソシアネート(0.014 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0097 mL, 0.070 mmol)から化合物31(16 mg, 収率 86%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.00(br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.33(s, 5H), 6.73(br s, 1H), 5.51(m, 1H), 5.15(s, 2H), 4.92(ddd, J=4.2, 4.6, 8.8 Hz, 1H),

4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.57(dq, J=7.2, 7.2 Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.81(dq, J=6.2, 12.8 Hz, 1H), 3.51(dd, J=4.6, 7.0 Hz, 1H), 2.55(m, 1H), 2.40(m, 1H), 1.98(m, 1H), 1.83(m, 1H), 1.64(m, 1H), 1.36(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.02-1.15(m, 9H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.74(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 545(M+H)⁺ calculated for C₂₈H₄₀N₄O₇=544

【 0 1 3 4 】

実施例32 化合物32の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、ベンジルイソチオシアネート(0.019 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0097 mL, 0.070 mmol)から化合物32(16 mg, 収率75%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.57(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.63(br s, 1H), 7.29-7.38(m, 10H), 6.58(br s, 1H), 6.55(br s, 1H), 5.13(s, 2H), 5.07(m, 1H), 4.74(m, 1H), 4.62(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.51(d, J=14.7 Hz, 1H), 4.49(d, J=14.8 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.6, 7.5 Hz, 1H), 2.53(m, 1H), 2.29(m, 1H), 1.96(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.43(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.05(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.94(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.55-0.78(m, 2H), 0.48(m, 1H)

FABMS m/z: 609(M+H)⁺ calculated for C₃₂H₄₀N₄O₆S=608

【 0 1 3 5 】

実施例33 化合物33の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.034 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、無水安息香酸(31 mg, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0095 mL, 0.068 mmol)から化合物33(20 mg, 定量的)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.35(br d, J=9.3 Hz, 1H), 7.30-7.52(m, 8H), 7.28-7.36(m, 2H), 7.18(br d, J=7.4 Hz, 1H), 6.70(br s, 1H), 5.18(s, 1H), 5.00(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.5, 7.5 Hz, 1H), 2.47-2.58(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.52(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.22-1.38(m, 2H), 1.06(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.5 Hz, 3H), 0.89(t, J=7.5 Hz, 3H)

m, 1H), 0.75(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 564(M+H)⁺ calculated for C₃₁H₃₇N₃O₇=563

【 0 1 3 6 】

実施例34 化合物34の合成

実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)をギ酸(2.0 mL)に溶解し、無水酢酸(0.67 mL, 7.1 mmol)を加え、40℃で2時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/5で溶出)で精製し、化合物34(15 mg, 収率 88%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.22(br d, J=9.4 Hz, 1H), 8.26(s, 1H), 7.34(s, 5H), 6.60-6.69(m, 2H), 5.16(s, 2H), 4.97(ddd, J=4.4, 4.6, 9.0 Hz, 1H), 4.74(dq, J=7.0, 7.0 Hz, 1H), 4.64(d, J=4.6 Hz, 1H), 3.37(dd, J=4.4, 7.5 Hz, 1H), 2.45-2.56(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.72(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.44(d, J=6.9 Hz, 3H), 1.35(m, 1H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.96(t, J=7.4 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.77(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z: 488(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₃N₃O₇=487

【 0 1 3 7 】

実施例35 化合物35の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、無水酢酸(0.013 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0098 mL, 0.070 mmol)から化合物35(18 mg, 定量的)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 9.14(br d, J=9.2 Hz, 1H), 7.34(m, 5H), 6.68(br s, 1H), 6.47(br d, J=7.2 Hz, 1H), 5.16(s, 2H), 4.97(m, 1H), 4.63(m, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.48(dd, J=4.4, 7.3 Hz, 1H), 2.45-2.54(m, 2H), 1.98(s, 3H), 1.96(m, 1H), 1.63(m, 1H), 1.40(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.23-1.48(m, 2H), 1.07(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.95(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.74(m, 1H), 0.59(m, 1H)

FABMS m/z: 502(M+H)⁺ calculated for C₂₆H₃₅N₃O₇=501

【 0 1 3 8 】

実施例36 化合物36の合成

実施例4で得られる化合物4(25 mg, 0.044 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)に溶解し、2-ピラジンカルボン酸(11 mg, 0.087 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(17 mg, 0.087 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(20 mg, 0.17 mmol)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で溶出)で精製し、化合物36(18 mg, 収率 71%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.38(br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 9.35(d, $J=1.2$ Hz, 1H), 8.73(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.55(dd, $J=1.6, 2.5$ Hz, 1H), 8.51(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.35(s, 5H), 6.64(br s, 1H), 5.80(s, 2H), 5.01(m, 1H), 4.88(m, 1H), 4.65(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.48(dd, $J=4.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.48-2.57(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.59-1.73(m, 2H), 1.55(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.34(m, 1H), 1.08(d, $J=6.6$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.88(m, 1H), 0.76(m, 1H), 0.60(m, 1H)

FABMS m/z : 565($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{35}\text{N}_5\text{O}_7=564$

【0 1 3 9】

実施例37 化合物37の合成

実施例36と同様に、実施例4で得られる化合物4(25 mg, 0.044 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(2.5 mL)、3-tert-ブチルジメチルシリルオキシプロピオン酸(11 mg, 0.087 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(17 mg, 0.087 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(20 mg, 0.17 mmol)から化合物37(16 mg, 収率 56%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.27(br d, $J=9.5$ Hz, 1H), 7.47(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.33(m, 5H), 6.61(br s, 1H), 5.15(s, 2H), 5.01(m, 1H), 4.66(m, 1H), 4.64(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.07(s, 2H), 3.56(dd, $J=4.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.45-2.57(m, 2H), 1.97(m, 1H), 1.55-1.75(m, 2H), 1.45(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.30(m, 1H), 1.07(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.91-0.98(m, 12H), 0.73(m, 1H), 0.65(m, 1H), 0.58(m, 1H), 0.04(s, 6H)

FABMS m/z : 632($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{49}\text{N}_3\text{O}_8\text{Si}=631$

【0 1 4 0】

実施例38 化合物38の合成

実施例37で得られる化合物37(24 mg, 0.038 mmol)をテトラヒドロフラン(2.4 mL)に溶解し、1Mフッ化テトラブチルアンモニウム/テトラヒドロフラン溶液(0.075 mL, 0.075 mmol)および酢酸(4.3 mg, 0.075 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=15/1で溶出)で精製し、粗精製物(15 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=40/60で溶出)で精製し、化合物38(9.9 mg, 収率 49%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.02(br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 7.29-7.40(m, 5H), 7.13(br d, $J=6.7$ Hz, 1H), 6.66(br s, 1H), 5.19(d, $J=11.9$ Hz, 1H), 5.13(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.95(ddd, $J=4.2, 4.2, 8.4$ Hz, 1H), 4.66(m, 1H), 4.62(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.01-4.14(m, 2H), 3.55(br s, 1H), 3.49(dd, $J=4.4, 7.4$ Hz, 1H), 2.42-2.58(m, 2H), 1.98(m, 1H), 1.53-1.72(m, 2H), 1.44(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.31(m, 1H), 1.07(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.75(m, 1H), 0.56-0.70(m, 1H)

FABMS m/z : 518($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8=517$

【0 1 4 1】

実施例39 化合物39の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)、 N,N -ジメチルホルムアミド(2.0 mL)、ベンゼンスルホニルクロリド(0.018 mL, 0.14 mmol)およびトリエチルアミン(0.0096 mL, 0.069 mmol)から化合物39(17 mg, 収率 83%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.96(br d, $J=9.1$ Hz, 1H), 7.82-7.88(m, 2H), 7.38-7.55(m, 3H), 7.24-7.36(m, 5H), 6.59(br s, 1H), 5.80(br d, $J=9.0$ Hz, 1H), 5.50-5.68(m, 2H), 4.70(m, 1H), 4.62(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 3.47(dd, $J=4.4, 7.6$ Hz, 1H), 2.39(m, 1H), 2.22(m, 1H), 1.99(m, 1H), 1.56-1.72(m, 2H), 1.34(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.28(m, 1H), 1.07(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.95(t, $J=7.5$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.45-0.58(m, 2H)

FABMS m/z : 600($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}=599$

【 0 1 4 2 】

実施例40 化合物40の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる化合物4(15 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)、メタンスルホニルクロリド(0.0081 mL, 0.10 mmol)およびトリエチルアミン(0.0073 mL, 0.052 mmol)から化合物40(13 mg, 収率 95%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.18(d, $J=9.3$ Hz, 1H), 7.34(m, 5H), 6.68(br s, 1H), 5.51(br d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.17(m, 2H), 4.97(m, 1H), 4.63(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 4.26(m, 1H), 3.48(dd, $J=4.6, 7.5$ Hz, 1H), 2.92(s, 3H), 2.44-2.60(m, 2H), 1.99(m, 1H), 1.57-1.72(m, 2H), 1.45(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.33(m, 1H), 1.09(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.96(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.78(m, 1H), 0.54-0.66(m, 2H)

FABMS m/z : 538(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8\text{S}=537$

【 0 1 4 3 】

実施例41 化合物41の合成

実施例30と同様に、実施例4で得られる 化合物4(15 mg, 0.026 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.5 mL)、ジフェニルホスフィニッククロリド(0.0985 mL, 0.052 mmol)およびトリエチルアミン(0.014 mL, 0.10 mmol)から化合物41(7.1 mg, 収率 42%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.97(br d, $J=8.9$ Hz, 1H), 7.80-7.96(m, 4H), 7.39-7.55(m, 11H), 6.71(br s, 1H), 5.16(s, 2H), 4.92(ddd, $J=4.0, 4.6, 8.6$ Hz, 1H), 4.33(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.86-4.04(m, 2H), 3.34(dd, $J=4.6, 7.3$ Hz, 1H), 2.37-2.48(m, 2H), 1.86(m, 1H), 1.51(m, 1H), 1.44(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 1.17-1.30(m, 2H), 0.94(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89(t, $J=7.4$ Hz, 3H), 0.66-0.74(m, 2H), 0.58(m, 1H)

FABMS m/z : 660(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_7=659$

【 0 1 4 4 】

実施例42 化合物42の合成

実施例28と同様に、実施例4で得られる化合物4(20 mg, 0.035 mmol)、テトラ

ヒドロフラン(1.0 mL)、水(1.0 mL)、N-カルベトキシフタルイミド(45 mg, 0.21 mmol)および炭酸水素ナトリウム(17 mg, 0.21 mmol)から化合物42(22 mg, 収率 100%)を得た。

IR(KBr): 3254, 2930, 1836, 1773, 1714, 1660, 1535, 1456, 1386, 1194, 1153, 1088, 1019, 913, 883, 722, 698, 669 cm^{-1}

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.95(br d, $J=9.4$ Hz, 1H), 7.82-7.89(m, 2H), 7.70-7.77(m, 2H), 7.28-7.39(m, 5H), 6.37(br s, 1H), 5.16(m, 1H), 5.12(d, $J=2.2$ Hz, 2H), 5.07(q, $J=2.2$ Hz, 1H), 3.69(d, $J=4.6$ Hz, 1H), 3.25(dd, $J=4.6, 7.6$ Hz, 1H), 2.50(m, 1H), 2.32(m, 1H), 1.82(m, 1H), 1.72(d, $J=7.9$ Hz, 3H), 1.45(m, 1H), 1.14-1.34(m, 2H), 0.91(d, $J=6.8$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H), 0.88(t, $J=7.6$ Hz, 3H), 0.50(m, 2H)

FABMS m/z : 590($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{32}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8=589$

【 0 1 4 5 】

実施例43 化合物43の合成

実施例8と同様に、実施例4で得られる化合物4(13 mg, 0.022 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.3 mL)、ベンジルブロミド(0.010 mL, 0.088 mmol)および炭酸カリウム(6.1 mg, 0.044 mmol)から化合物43(7.2 mg, 収率 51%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.44(br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.20-7.44(m, 15H), 6.45(br s, 1H), 5.22(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.17(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.75(m, 2H), 4.42(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.78(d, $J=14.0$ Hz, 2H), 3.55(d, $J=14.1$ Hz, 2H), 3.45(dd, $J=4.2, 7.3$ Hz, 1H), 2.36(m, 1H), 1.93(m, 1H), 1.74(m, 1H), 1.54-1.68(m, 2H), 1.32(d, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 1.02(d, $J=6.7$ Hz, 3H), 0.92(t, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.54-0.66(m, 3H)

FABMS m/z : 640($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{38}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_6=639$

【 0 1 4 6 】

実施例44 化合物44の合成

実施例4で得られる化合物4(31 mg, 0.055 mmol)をジメチルスルホキシド(0.31 mL)に溶解し、0.04Mリン酸緩衝液(pH=7.2)(2.8 mL)を加え、37℃で1日攪拌した。反応液に水を添加した後、ODSカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル

=100/0~0/100で溶出)で精製し、粗精製物(15 mg)を得た。これをさらに分取用HPLC [ODSカラム, アセトニトリル/0.04Mリン酸緩衝液(pH=6.5)=20/80で溶出]で精製し、化合物44(2.4 mg, 収率 12%)を得た。

^1H NMR(CD_3CN , 300MHz) δ ppm: 7.58(m, 1H), 7.22(br s, 1H), 6.49(br s, 1H), 4.63(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.03(dt, J=4.6, 10.3 Hz, 1H), 3.95(ddd, J=2.6, 7.0, 14.1 Hz, 1H), 3.65(dd, J=4.4, 7.8 Hz, 1H), 2.40(m, 1H), 1.90-2.08(m, 3H), 1.40(d, J=7.1Hz, 3H), 1.01(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.84-0.96(m, 5H), 0.80(m, 2H), 0.72(m, 1H)

FABMS m/z: 352(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{17}\text{H}_{25}\text{N}_3\text{O}_5$ =351

【0 1 4 7】

実施例45 化合物45の合成

実施例9と同様に参考例7で得られる化合物G(10 mg, 0.022 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)、臭化ベンジル(0.012 mL, 0.098 mmol)および炭酸カリウム(6.3 mg, 0.046 mmol)から、化合物45(18 mg, 収率 74%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.35(m, 5H), 6.71(br d, J=7.7 Hz, 1H), 6.54(m, 1H), 5.18(dd, J=12.2, 18.7 Hz, 2H), 5.10(m, 1H), 4.61(m, 1H), 4.57(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.17(m, 1H), 3.59(dd, J=4.6, 7.7 Hz, 1H), 3.17-3.40(m, 2H), 1.84-2.06(m, 3H), 1.48-1.77(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.27(m, 2H), 1.08(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.95(d, J=7.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 548(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8$ =547

HRFABMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8$ (M+H)⁺ 548.2972 found 548.2993

【0 1 4 8】

実施例46 化合物46の合成

実施例4と同様に、実施例45で得られる化合物45(9.2 mg, 0.017 mmol)、ジクロロメタン(0.82 mL)、トリフルオロ酢酸(0.18 mL, 2.4 mmol)から、化合物46(9.0 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ ppm: 8.71(br d, J=5.7 Hz, 1H), 8.47(m, 1H), 7.93(br s, 2H), 7.37(m, 5H), 5.12(s, 2H), 4.77(d, J=4.2 Hz, 1H), 4.48(m, 1

H), 3.73(m, 1H), 3.62(dd, J=4.2, 7.7 Hz, 1H), 3.08-3.43(m, 2H), 1.91(m, 1H), 1.78(m, 1H), 1.65(m, 1H), 1.52(m, 2H), 1.30(d, J=7.2 Hz, 3H), 1.24(m, 2H), 0.93(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.85(d, J=7.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 448(M+H)⁺ calculated for C₂₃H₃₃N₃O₆=447

HRFABMS calculated for C₂₃H₃₄N₃O₆(M+H)⁺ 448.2448 found 448.2438

【0149】

実施例47 化合物47の合成

実施例71で得られる化合物71(23 mg, 0.14 mmol)をジクロロメタン(2.3 mL)に溶解し、N-α-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-α,β-ジアミノプロピオン酸ベンジルエステル(40 mg, 0.14 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(8 mg, 0.14 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(32 mg, 0.27 mmol)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、化合物47(30 mg, 収率 50%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.32-7.41(m, 5H), 6.81(m, 1H), 5.43(br d, J=6.2 Hz, 1H), 5.19(s, 2H), 4.52(m, 1H), 4.48(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.72-3.87(m, 2H), 3.53(m, 1H), 1.92-1.70(m, 3H), 1.42(s, 9H), 0.99(d, J=6.5 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.0 Hz, 3H)

FABMS m/z: 449(M+H)⁺ calculated for C₂₃H₃₂N₂O₇=448

HRFABMS calculated for C₂₃H₃₃N₂O₇(M+H)⁺ 449.2288 found 449.2291

【0150】

実施例48 化合物48の合成

実施例71で得られる化合物71(16 mg, 0.095 mmol)をジクロロメタン(1.6 mL)に溶解し、N-α-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-リジンベンジルエステル(32 mg, 0.095 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(20 mg, 0.095 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(22 mg, 0.19 mmol)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、粗精製物(24 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=55/45で溶出)で精製し、化合

物48(6.1 mg, 収率 34%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.39(m, 5H), 6.34(m, 1H), 5.21(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.13(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.05(br d, J=7.6 Hz, 1H), 4.52(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.68(ddd, J=4.4, 7.4, 9.0 Hz, 1H), 3.31(m, 1H), 3.23(m, 1H), 1.74-1.93(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.23-1.73(m, 5H), 1.00(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 491(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7=490$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 491.2757 found 491.2745

【0 1 5 1】

実施例49 化合物49の合成

実施例48と同様に、実施例71で得られる化合物71(14 mg, 0.080 mmol)、ジクロロメタン(1.4 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジンベンジルエステル(33 mg, 0.080 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(42 mg, 0.20 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(19 mg, 0.17 mmol)から化合物49(24 mg, 収率 52%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.32-7.38(m, 5H), 6.77(br d, J=6.8 Hz, 1H), 6.59(br s, 1H), 5.20(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.20(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.13(m, 1H), 4.60(d, J=4.1 Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.27(m, 1H), 3.70(ddd, J=4.3, 7.0, 8.8 Hz, 1H), 3.35(m, 1H), 3.18(m, 1H), 1.46-1.94(m, 9H), 1.43(s, 9H), 1.34(d, J=6.9 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.3 Hz, 3H)

FABMS m/z: 562(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=561$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(\text{M}+\text{H})^+$ 562.3128 found 562.3133

【0 1 5 2】

実施例50 化合物50の合成

実施例4と同様に、実施例49で得られる化合物49(12 mg, 0.021 mmol)、ジクロロメタン(1.2 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.24 mL, 3.1 mmol)から化合物50(8.5 mg, 収率 70%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.90(br d, J=5.6 Hz, 1H), 7.27-7.39(m, 5H), 7.12(m, 1H), 5.18(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.09(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.58(d, J=

4.3 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.70(ddd, J=4.2, 6.8, 8.6 Hz, 1H), 3.18-3.39(m, 2H), 1.66-1.94(m, 6H), 1.41-1.59(m, 4H), 1.24-1.39(m, 2H), 0.96(d, J=6.3 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 462(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₅N₃O₆=461

HRFABMS calculated for C₂₄H₃₆N₃O₆(M+H)⁺ 462.2604 found 462.2603

【0153】

実施例51 化合物51の合成

実施例71で得られる化合物71(36 mg, 0.21 mmol)をジクロロメタン(3.6 mL)に溶解し、N- α -(tert-ブチルオキシカルボニル)- α , ϵ -ジアミノペンタン(51 mg, 0.25 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(52 mg, 0.25 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(59 mg, 0.50 mmol)を加え、0℃で15分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出)で精製し、化合物51(25 mg, 収率 34%)を得た。

FABMS m/z: 357(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₃₂N₂O₅=356

【0154】

実施例52 化合物52の合成

実施例51で得られる化合物51(25 mg, 0.070 mmol)をジクロロメタン(2.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.50 mL, 6.6 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、ODSカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~水/アセトニトリル=0/100で溶出)で精製し、化合物52(32 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.99(br, 2H), 7.05(t, J=5.7 Hz, 1H), 4.58(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.71(m, 1H), 3.19-3.39(m, 2H), 2.95(t, J=7.4 Hz, 2H), 1.49-1.98(m, 6H), 1.22-1.48(m, 2H), 1.10(m, 1H), 0.97(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.0 Hz, 3H)

【0155】

実施例53 化合物53の合成

実施例48と同様に、実施例71で得られる化合物71(20 mg, 0.12 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]- α ,

ϵ -ジアミノペンタン(32 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(24 mg, 0.12 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物(27 mg, 0.23 mmol)から化合物53(26 mg, 収率 46%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 6.62(m, 1H), 6.41(br s, 1H), 5.12(m, 1H), 4.58(d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.13(m, 1H), 3.71(ddd, $J=4.4, 7.0, 8.8$ Hz, 1H), 3.38(dt, $J=7.0, 13.6$ Hz, 1H), 3.18-3.32(m, 3H), 1.77-1.94(m, 4H), 1.22-1.57(m, 5H), 1.44(s, 9H), 1.34(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.3$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 428($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_6=427$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{38}\text{N}_3\text{O}_6$ ($M+H$) $^+$ 428.2761 found 428.2760

【0 1 5 6】

実施例54 化合物54の合成

実施例52で得られる化合物52(18 mg, 0.071 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1.8 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-cis-3-ベンジルオキシ-L-プロリン(23 mg, 0.071 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(41 mg, 0.22 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物(41 mg, 0.35 mmol)、トリエチルアミン(0.0098 mL, 0.071 mmol)および4-ジメチルアミノピリジン(26 mg, 0.21 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/3で溶出)で精製し、粗精製物(20 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=75/25で溶出)で精製し、化合物54(22 mg, 収率 57%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.27-7.40(m, 5H), 6.43(br s, 1H), 5.92(m, 1H), 4.50-4.63(m, 2H), 4.57(d, $J=4.3$ Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.31(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 3.69(ddd, $J=4.2, 6.6, 7.6$ Hz, 1H), 3.50-3.64(m, 2H), 3.06-3.89(m, 4H), 2.08(m, 1H), 1.85-2.01(m, 3H), 1.20-1.54(m, 6H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.89(m, 1H)

FABMS m/z : 560($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{45}\text{N}_3\text{O}_7=559$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{46}\text{N}_3\text{O}_7$ ($M+H$) $^+$ 560.3335 found 560.3354

【 0 1 5 7 】

実施例55 化合物55の合成

実施例47と同様に、実施例71で得られる化合物71(21 mg, 0.12 mmol)、ジクロロメタン(2.1 mL)、6-アミノカプロン酸ベンジルエステル(42 mg, 0.12 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(26 mg, 0.12 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(29 mg, 0.25 mmol)から化合物55(19 mg, 収率 40%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.27-7.38(m, 5H), 6.40(m, 1H), 5.11(s, 2H), 4.52(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 3.69(ddd, $J=4.4, 6.9, 8.4$ Hz, 1H), 3.20-3.41(m, 2H), 2.37(t, $J=7.3$ Hz, 2H), 1.48-1.94(m, 6H), 1.29-1.42(m, 2H), 0.99(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.93(m, 1H)

FABMS m/z : 376($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{29}\text{NO}_5=375$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{NO}_5(M+H)^+$ 376.2124 found 376.2127

【 0 1 5 8 】

実施例56 化合物56の合成

実施例48と同様に、実施例71で得られる化合物71(19 mg, 0.11 mmol)、ジクロロメタン(1.9 mL)、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル-L-リジノールベンゾエートエステル(45 mg, 0.11 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(23 mg, 0.11 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(26 mg, 0.22 mmol)から化合物56(33 mg, 収率 53%)を得た

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.01-8.08(m, 2H), 7.58(m, 1H), 7.41-7.49(m, 2H), 6.61(m, 1H), 6.53(m, 1H), 5.14(br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.63(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.22-4.42(m, 3H), 4.12(m, 1H), 3.71(ddd, $J=4.4, 8.6, 8.6$ Hz, 1H), 3.45(m, 1H), 3.22(m, 1H), 1.76-1.94(m, 4H), 1.48-1.71(m, 4H), 1.41(s, 9H), 1.30(d, $J=6.9$ Hz, 3H), 1.27(m, 1H), 0.99(d, $J=6.4$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 562($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{43}\text{N}_3\text{O}_8=561$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{44}\text{N}_3\text{O}_8(M+H)^+$ 562.3129 found 562.3140

【 0 1 5 9 】

実施例57 化合物57の合成

実施例71で得られる化合物71(82 mg, 0.48 mmol)をテトラヒドロフラン(8.2 mL)に溶解し、N-ヒドロキシサクシンイミド(0.11 g, 0.95 mmol)および1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(0.11 g, 0.52 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。さらに、N- α -(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-オルニチン(0.33 g, 1.43 mmol)を加え、25℃で17時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(酢酸エチルで溶出)で精製し、化合物57(0.14 g, 収率 77%)を得た。

FABMS m/z : 387(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₃₀N₂O₇=386

【0160】

実施例58 化合物58の合成

実施例9と同様に、実施例57で得られる化合物57(38 mg, 0.098 mmol)、N,N-ジメチルホルムアミド(3.8 mL)、臭化ベンジル(0.052 mL, 0.44 mmol)および炭酸カリウム(28 mg, 0.21 mmol)から化合物58(8.5 mg, 収率 18%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.33-7.40(m, 5H), 6.44(m, 1H), 5.21(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.10(m, 1H), 4.50(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.35(m, 1H), 3.68(ddd, J=4.4, 7.1, 8.9 Hz, 1H), 3.19-3.41(m, 2H), 1.75-1.92(m, 4H), 1.47-1.73(m, 3H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z : 477(M+H)⁺ calculated for C₂₅H₃₆N₂O₇=476

HRFABMS calculated for C₂₅H₃₇N₂O₇(M+H)⁺ 477.2601 found 477.2601

【0161】

実施例59 化合物59の合成

実施例58で得られる化合物58(92 mg, 0.19 mmol)をジクロロメタン(9.2 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1.8 mL, 24 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、N,N-ジメチルホルムアミド(6.7 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン(73 mg, 0.39 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(74 mg, 0.39 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(45 mg, 0.39 mmol)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチ

ル=1/1で溶出)で精製し、粗精製物(86 mg)を得た。これをさらに分取用 HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/水=50/50で溶出)で精製し、化合物59(61 mg, 収率 57%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 7.43(br d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.32(m, 5H), 6.65(m, 1H), 5.20(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.08(br s, 1H), 4.63(ddd, $J=5.3, 7.5, 7.7$ Hz, 1H), 4.52(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.16(m, 1H), 3.70(ddd, $J=4.4, 7.0, 9.0$ Hz, 1H), 3.34(m, 1H), 3.25(m, 1H), 1.74-1.97(m, 4H), 1.68(m, 1H), 1.47-1.61(m, 2H), 1.43(s, 9H), 1.33(d, $J=7.1$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.95(d, $J=6.3$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 548($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{41}\text{N}_3\text{O}_8=547$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{42}\text{N}_3\text{O}_8(M+H)^+$ 548.2972 found 548.2989

【0 1 6 2】

実施例60 化合物60の合成

実施例4と同様に、実施例59で得られる化合物59(23 mg, 0.042 mmol)、ジクロロメタン(2.3 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.46 mL, 5.9 mmol)から化合物60(22 mg, 収率 95%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 8.02(br s, 1H), 7.27-7.37(m, 5H), 7.24(br s, 1H), 5.17(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.08(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.52(d, $J=4.0$ Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 4.17(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.25(m, 2H), 1.36-1.98(m, 7H), 1.23-1.30(m, 3H), 0.94(d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.92(d, $J=7.0$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 448($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{33}\text{N}_3\text{O}_6=447$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{34}\text{N}_3\text{O}_6(M+H)^+$ 448.2447 found 448.2444

【0 1 6 3】

実施例61 化合物61の合成

実施例48と同様に、実施例72で得られる化合物72(33 mg, 0.19 mmol)、ジクロロメタン(3.3 mL)、 $N-\alpha-(-\text{tert-ブチルオキシカルボニル})-L$ -リジンベンジルエステル(64 mg, 0.19 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(39 mg, 0.19 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(45 mg, 0.38 mmol)から化合物61(40 mg, 収率 43%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.32-7.39(m, 5H), 6.34(m, 1H), 5.21(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.2$ Hz, 1H), 5.05(br d, $J=7.7$ Hz, 1H), 4.52(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.33(m, 1H), 3.69(ddd, $J=4.4, 7.3, 9.0$ Hz, 1H), 3.30(m, 1H), 3.21(m, 1H), 1.74-1.92(m, 4H), 1.23-1.72(m, 5H), 1.43(s, 9H), 0.99(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.96(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 491($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_7=490$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_2\text{O}_7(M+H)^+$ 491.2757 found 491.2747

【0164】

実施例62 化合物62の合成

実施例4と同様に、実施例61で得られる化合物61(40 mg, 0.072 mmol)、ジクロロメタン(4.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.80 mL, 10 mmol)から化合物62(35 mg, 収率 84%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.29-7.38(m, 5H), 6.99(m, 1H), 5.22(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.15(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 4.51(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.02(m, 1H), 3.67(m, 1H), 3.17-3.34(m, 2H), 1.96(m, 1H), 1.65-1.89(m, 2H), 1.23-1.59(m, 6H), 0.95(d, $J=4.9$ Hz, 3H), 0.93(d, $J=6.3$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 391($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_5=390$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{31}\text{N}_2\text{O}_5(M+H)^+$ 391.2233 found 391.2245

【0165】

実施例63 化合物63の合成

実施例48と同様に、実施例72で得られる化合物72(34 mg, 0.20 mmol)、ジクロロメタン(3.4 mL)、*N*-(*tert*-ブチルオキシカルボニル)-*L*-アラニル-*L*-リジンペンジルエステル(81 mg, 0.20 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(41 mg, 0.20 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(47 mg, 0.40 mmol)から化合物63(24 mg, 収率 44%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.32-7.38(m, 5H), 6.78(br d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.59(m, 1H), 5.20(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.14(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 5.12(m, 1H), 4.62(ddd, $J=5.0, 7.9, 7.9$ Hz, 1H), 4.54(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.37(m, 1H), 3.71(ddd, $J=4.4, 7.2, 9.0$ Hz, 1H), 3.14-3.35(m, 2H), 1.63-1.94(m, 5H),

1.47-1.62(m, 2H), 1.44(s, 9H), 1.34(d, J=7.1 Hz, 3H), 1.25-1.33(m, 2H),
0.99(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 562(M+H)⁺ calculated for C₂₉H₄₃N₃O₈=561

HRFABMS calculated for C₂₉H₄₄N₃O₈(M+H)⁺ 562.3129 found 562.3155

【 0 1 6 6 】

実施例64 化合物64の合成

実施例4と同様に、実施例63で得られる化合物63(20 mg, 0.035 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.40 mL, 5.0 mmol)から化合物64(20 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.82(br s, 1H), 7.28-7.37(m, 5H), 7.11(br s, 1H), 5.18(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.09(d, J=11.9 Hz, 1H), 4.57(d, J=4.0 Hz, 1H), 4.50(m, 1H), 4.18(m, 1H), 3.71(m, 1H), 3.11-3.32(m, 2H), 1.63-1.89(m, 5H), 1.40-1.56(m, 5H), 1.25-1.40(m, 2H), 0.96(d, J=5.3 Hz, 3H), 0.92(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 462(M+H)⁺ calculated for C₂₄H₃₅N₃O₆=461

HRFABMS calculated for C₂₄H₃₆N₃O₆(M+H)⁺ 462.2604 found 462.2630

【 0 1 6 7 】

実施例65 化合物65の合成

実施例47と同様に、実施例72で得られる化合物72(31 mg, 0.18 mmol)、ジクロロメタン(3.1 mL)、N-α-(tert-ブチルオキシカルボニル)-α, ε-ジアミノペンタン(37 mg, 0.18 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(37 mg, 0.18 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(42 mg, 0.36 mmol)から化合物65(44 mg, 収率 68%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 6.46(br s, 1H), 4.57(m, 1H), 4.54(d, J=4.4 Hz, 1H), 3.70(ddd, J=4.4, 7.3, 9.0 Hz, 1H), 3.36(m, 1H), 3.28(m, 1H), 3.12(dd, J=6.4, 12.8 Hz, 2H), 1.76-1.97(m, 3H), 1.31-1.53(m, 6H), 1.44(s, 9H), 1.00(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.98(d, J=6.2 Hz, 3H)

FABMS m/z: 357(M+H)⁺ calculated for C₁₈H₃₂N₂O₅=356

HRFABMS calculated for C₁₈H₃₃N₂O₅(M+H)⁺ 357.2390 found 357.2395

【 0 1 6 8 】

実施例66 化合物66の合成

実施例4と同様に、実施例65で得られる化合物65(20 mg, 0.056 mmol)、ジクロロメタン(2.0 mL)およびトリフルオロ酢酸(0.40 mL, 5.0 mmol)から化合物66(15 mg, 収率 71%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.46(br s, 2H), 7.07(m, 1H), 4.58(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 3.71(ddd, $J=4.2, 6.6, 9.0$ Hz, 1H), 3.18-3.39(m, 2H), 2.90-3.01(m, 2H), 1.02-1.98(m, 9H), 0.98(d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.94(d, $J=6.0$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 257($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_3=256$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{25}\text{N}_2\text{O}_3(M+H)^+$ 257.1865 found 257.1880

【 0 1 6 9 】

実施例67 化合物67の合成

UCK14A₂(2.0 mg, 0.0042 mmol)をメタノール(1.0 mL)に溶解し、トリエチルアミン(2.2 mL, 0.0022 mmol)を加え、25℃で2日間攪拌した。溶媒を常圧下留去し、残渣に1N塩化水素水を加えクロロホルムで抽出した。溶媒を減圧下留去し、化合物67(0.8 mg, 収率 38%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.36(br d, $J=7.0$ Hz, 1H), 7.17(br s, 1H), 5.47(br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.82(m, 1H), 4.43(m, 1H), 4.23(d, $J=2.6$ Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 2.98(dd, $J=2.2, 9.2$ Hz, 1H), 2.38-2.53(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.43(s, 9H), 1.41(m, 3H), 1.38(m, 1H), 1.20(m, 1H), 1.07(m, 1H), 1.03(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 0.92(t, $J=7.7$ Hz, 3H), 0.75-0.87(m, 2H), 0.58(m, 1H)

FABMS m/z : 502($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{23}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_9=501$

【 0 1 7 0 】

実施例68 化合物68の合成法

実施例67で得られる化合物67(10 mg, 0.020 mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(3.8 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.0070 mL, 0.059 mmol)および炭酸カリウム(5.0 mg, 0.036 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。通常の処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=100/0~50/1で溶出)で精製し、粗精製物(12 mg)を得た。これをジクロロメタン(0.40 mL)に溶解し、ト

リフルオロ酢酸(0.020 mL, 0.26mmol)を加え、25℃で4 時間攪拌した。反応液を濃縮後、ODSカラムクロマトグラフィー(水/アセトニトリル=100/0~0/100で溶出)で精製し、化合物68(4.0 mg, 収率 33%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 10.04(br, 1H), 8.26(br, 2H), 7.33(s, 6H), 5.13(m, 2H), 4.93(br, 1H), 4.33(br, 2H), 3.55(s, 3H), 2.82(br, 1H), 2.68(br, 1H), 2.43(br, 1H), 2.05(br, 2H), 1.95(br, 1H), 1.67(br, 3H), 1.40(m, 1H), 1.15(br, 1H), 1.02(br, 3H), 0.88(br, 3H), 0.45-0.76(m, 3H)

FABMS m/z : 492(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{37}\text{N}_3\text{O}_7=491$

【0 1 7 1】

実施例69 化合物69の合成

実施例3で得られる化合物3(30 mg, 0.054 mmol)をジメチルスルホキシド(0.90 mL)および0.04Mリン酸水素二ナトリウム-リン酸二水素カリウム緩衝液(pH=7.2, 2.8 mL)に溶解し、メルカプトエタノール(0.11 mL, 0.162 mmol)を加え、0℃で0.5時間攪拌した。反応液に水を添加した後、ODSカラムクロマトグラフィー(アセトニトリル/水=100/0~0/100で溶出)で精製し、粗精製物(33 mg)を得た。これをさらに分取用HPLC(ODSカラム, アセトニトリル/0.04Mリン酸緩衝液(pH=6.5)=55/45で溶出)で精製し、化合物69(13 mg, 収率 39%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 500MHz) δ ppm: 9.52(d, J=9.2 Hz, 1H), 7.31-7.44(m, 5H), 7.07(s, 1H), 5.49(s, 1H), 5.21(d, J=12.4 Hz, 1H), 5.13(d, J=12.5 Hz, 1H), 4.99(m, 1H), 4.42(m, 1H), 4.28(dd, J=1.8, 9.2 Hz, 1H), 3.76(m, 1H), 3.59(m, 1H), 3.18(ddd, J=4.1, 4.1, 13.7 Hz, 1H), 3.13(dd, J=1.7, 9.9 Hz, 1H), 3.06(dd, J=5.9, 5.9 Hz, 1H), 2.88(ddd, J=3.4, 7.7, 12.4 Hz, 1H), 2.48(br s, J=14.6 Hz, 1H), 2.39(br s, 1H), 2.00(m, 1H), 1.49(m, 1H), 1.44(s, 9H), 1.16-1.32(m, 5H), 1.06(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.92(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.61-0.74(m, 2H), 0.52(m, 1H)

FABMS m/z : 638(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{31}\text{H}_{47}\text{N}_3\text{O}_9\text{S}=637$

【0 1 7 2】

実施例70 化合物70の合成

実施例69と同様に、実施例4で得られる化合物4(18 mg, 0.031 mmol)、ジメチ

ルスルホキシド(0.18 mL)、0.04Mリン酸水素二ナトリウムーリン酸二水素カリウム緩衝液(pH=7.2)(0.81 mL)およびメルカプトエタノール(0.066 mL, 0.939 mmol)から化合物70(5.4 mg, 収率 32%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.04(br s, 1H), 7.28-7.41(m, 5H), 7.06(br s, 1H), 5.20(d, J=12.5 Hz, 1H), 5.14(d, J=12.6 Hz, 1H), 4.92(m, 1H), 4.26(m, 1H), 3.59-3.78(m, 3H), 3.04-3.24(m, 2H), 2.89(m, 1H), 2.38(br s, 1H), 2.28(br d, J=14.4 Hz, 1H), 2.00(m, 1H), 1.12-1.58(m, 3H), 1.40(d, J=6.8 Hz, 3H), 1.02(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=7.4 Hz, 3H), 0.63-0.82(m, 2H), 0.52(m, 1H)

FABMS m/z: 538(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ =537

HRFABMS calculated for $\text{C}_{26}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_7\text{S}$ (M+H)⁺ 538.2587 found 538.2580

【 0 1 7 3 】

実施例71 化合物71の合成

参考例3で得られる化合物C(11 mg, 0.046 mmol)をエタノール(1.1 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(1.1 mg)を加え、水素雰囲気下25℃で19時間攪拌した。反応液をセライトR545に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=2/1で溶出)で精製し、化合物71(7.5 mg, 収率 94%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.25(br s, 1H), 4.64(d, J=3.7 Hz, 1H), 3.86(m, 1H), 1.72-1.91(m, 3H), 0.98(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.96(d, J=6.8 Hz, 3H)

FABMS m/z: 171(M-H)⁻ calculated for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ =172

【 0 1 7 4 】

実施例72 化合物72の合成

実施例71と同様に、参考例6で得られる化合物F(0.11 g, 0.42 mmol)、エタノール(11 mL)および10% パラジウム-炭素(0.011 g)から化合物72(0.084 g, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 9.10(br s, 1H), 4.61(m, 1H), 3.81(m, 1H), 1.67-1.87(m, 3H), 0.97(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 171(M-H)⁻ calculated for $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{O}_4$ =172

【0175】

実施例73 化合物73の合成

実施例47と同様に、(R)-4-カルボキシ- β -プロピオラクトン(15 mg, 0.13 mmol)、ジクロロメタン(1.5 mL)、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(59 mg, 0.13 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(53 mg, 0.26 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(60 mg, 0.51 mmol)から、化合物73(18 mg, 収率 25 %)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.96(d, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 7.36(m, 1H), 7.29(m, 1H), 6.72-6.80(m, 2H), 6.63(br s, 1H), 5.00(br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.28-4.40(m, 3H), 4.38(m, 1H), 4.06(dq, $J=6.6, 6.6$ Hz, 1H), 3.81(dd, $J=7.0, 16.9$ Hz, 1H), 3.52(dd, $J=4.6, 16.9$ Hz, 1H), 3.33(m, 1H), 3.19(m, 1H), 1.74-1.99(m, 2H), 1.47-1.76(m, 4H), 1.35(s, 9H), 1.23(d, $J=7.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 555($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{38}\text{N}_4\text{O}_7=554$

【0176】

実施例74 化合物74および化合物75の合成

参考例3で得られる化合物C(0.20 g, 0.78 mmol)をエタノール(13 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(0.020 g)を加え、水素雰囲気下25℃で1.5時間攪拌した。反応液をセライトR545に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/エタノール=2/1で溶出)で精製し、カルボン酸(0.14 g)を得た。カルボン酸の一部(10 mg, 0.060 mmol)をジクロロメタン(1.0 mL)に溶解し、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(28 mg, 0.060 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.060 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(14 mg, 0.12 mmol)を加え、0℃で30分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n -ヘキサン/酢酸エチル=1/2で展開)で精製し、粗精製物を得た。これをさらに分取用HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45 で溶出)で精製し、化合物74(6.3 mg, 収率 17%)および化合物75(13 mg, 収率 36%)を得た。

【 0 1 7 7 】

化合物74

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.97(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.79(dd, $J=3.5$, 5.9 Hz, 1H), 7.38-7.57(m, 4H), 6.68-6.77(m, 2H), 6.53(m, 1H), 5.32(m, 1H), 4.98(d, $J=6.8$ Hz, 1H), 4.85-4.91(m, 2H), 4.61(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.48(dd, $J=4.6$, 8.8 Hz, 1H), 4.38(dt, $J=5.1$, 8.4 Hz, 1H), 4.06(dq, $J=6.8$, 6.8 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.20(m, 1H), 1.85-2.08(m, 2H), 1.79(s, 3H), 1.48-1.75(m, 4H), 1.72(s, 3H), 1.35(s, 9H), 1.23(d, $J=7.0$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 609(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7=608$

【 0 1 7 8 】

化合物75

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.96(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, $J=3.8$, 5.7 Hz, 1H), 7.37-7.55(m, 4H), 6.73-6.83(m, 2H), 6.58(m, 1H), 5.01(d, $J=7.0$ Hz, 1H), 4.79-4.94(m, 2H), 4.58(d, $J=4.1$ Hz, 1H), 4.37(dt, $J=5.0$, 8.3 Hz, 1H), 4.08(dq, $J=7.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.68(ddd, $J=4.2$, 7.0, 8.6 Hz, 1H), 3.37(m, 1H), 3.17(m, 1H), 1.62-1.98(m, 6H), 1.46-1.60(m, 3H), 1.35(s, 9H), 1.21(d, $J=7.2$ Hz, 3H), 0.97(d, $J=6.2$ Hz, 3H), 0.94(d, $J=6.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 611(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{46}\text{N}_4\text{O}_7=610$

【 0 1 7 9 】

実施例75 化合物76の合成

参考例10で得られる化合物J(11 mg, 0.041 mmol)を1,4-ジオキサン(0.55 mL)および水(0.55 mL)に溶解し、12N 塩化水素水(0.0069 mL, 0.081 mmol)を加え、60℃で1時間攪拌し、溶媒を減圧下留去した。残渣をジクロロメタン(0.96 mL)に溶解し、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(18 mg, 0.040 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(16 mg, 0.079 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(19 mg, 0.16 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で展開)で精製し、化合物76(2

3 mg, 収率87%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.97(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.38(dd, $J=2.9$, 6.5 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 6.95(m, 1H), 6.79-7.00(m, 3H), 5.19(br d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.78-4.95(m, 2H), 4.37(m, 1H), 4.02-4.16(m, 2H), 3.32(m, 1H), 3.11(m, 1H), 2.83(dd, $J=7.6$, 15.1 Hz, 1H), 2.82(dd, $J=7.5$, 14.9 Hz, 1H), 1.59-1.98(m, 3H), 1.42-1.57(m, 2H), 1.14-1.40(m, 4H), 1.34(s, 9H), 1.17-1.34(m, 6H), 0.94(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.91(d, $J=6.2$ Hz, 3H)

FABMS: m/z 673($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{35}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}=672$

【0180】

実施例76 化合物77および化合物78の合成

参考例12で得られる化合物L(57 mg, 0.17 mmol)をエタノール(2.8 mL)に溶解し、10% パラジウム-炭素(5.7 mg)を加え、水素雰囲気下25℃で2時間攪拌した。反応液をセライトR545に通した後、溶媒を減圧下留去した。残渣の一部(18 mg, 0.071 mmol)をジクロロメタン(1.8 mL)に溶解し、N- α -[N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニル]-L-リジン(1-ナフタレンメチル)アミド(32 mg, 0.071 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(15 mg, 0.071 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(17 mg, 0.14 mmol)を加え、0℃で30分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/4で展開)で精製し、粗精製物(32 mg)を得た。これをさらに分取用HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=55/45 で溶出)で精製し、化合物77(8.9 mg, 収率 28%)および化合物78(12 mg, 収率 36%)を得た。

【0181】

化合物77

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, $J=2.4$, 7.2 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 6.90(br s, 1H), 6.78(br d, $J=6.9$ Hz, 1H), 6.55(m, 1H), 5.21(d, $J=9.7$ Hz, 1H), 5.16(d, $J=6.1$ Hz, 1H), 4.95(dd, $J=5.7$, 14.5 Hz, 1H), 4.82(dd, $J=5.3$, 15.0 Hz, 1H), 4.64(dd, $J=6.8$, 8.2 Hz, 2H), 4.36(dt, $J=5.2$, 8.1 Hz, 1H), 4.28(d, $J=6.3$ Hz, 1H), 4.08(dq, $J=7.0$, 7.0 Hz, 1H), 3.78(dd, $J=6.2$, 9.9 Hz, 1H), 3.65(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.1

0-3.32(m, 2H), 1.95(m, 1H), 1.73(s, 3H), 1.63-1.72(m, 3H), 1.65(s, 3H),
1.40-1.55(m, 2H), 1.32(s, 9H), 1.27(d, J=6.8 Hz, 3H)

FABMS m/z: 685(M+H)⁺ calculated for C₃₆H₅₂N₄O₉=684

【 0 1 8 2 】

化合物78

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(dd, J=2.6, 6.8 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 6.89(br s, 1H), 6.81(br d, J=7.4 Hz, 1H), 6.62(m, 1H), 5.11(d, J=6.4 Hz, 1H), 4.94(dd, J=5.5, 14.1 Hz, 1H), 4.82(dd, J=5.0, 14.7 Hz, 1H), 4.63(s, 2H), 4.37(dt, J=4.8, 4.8 Hz, 1H), 4.20(d, J=5.9 Hz, 1H), 4.08(dq, J=6.7, 6.7 Hz, 1H), 3.66(s, 3H), 3.36(s, 3H), 3.11-3.34(m, 2H), 2.96(dt, J=4.9, 9.7 Hz, 1H), 1.94(m, 1H), 1.66-1.77(m, 4H), 1.45-1.61(m, 2H), 1.21-1.39(m, 5H), 1.34(s, 9H), 0.89(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.87(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 687(M+H)⁺ calculated for C₃₆H₅₄N₄O₉=686

【 0 1 8 3 】

実施例77 化合物79の合成

実施例76で得られる化合物78(13 mg, 0.019 mmol)を1,4-ジオキサン(0.65 mL)および水(0.65 mL)に溶解し、4N水酸化カリウム水溶液(0.014 mL, 0.056 mmol)を加え、25℃で13時間攪拌した。反応液にDOWEX 50Wを加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣を薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1で展開)で精製し、化合物79(13 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.95(d, J=7.8 Hz, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(d, J=3.5, 5.9 Hz, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 7.05(br s, 1H), 6.64(m, 2H), 5.30(s, 2H), 4.85(m, 1H), 4.73(d, J=6.9 Hz, 1H), 4.66(d, J=7.0 Hz, 1H), 4.36(m, 1H), 4.24(m, 1H), 4.14(dq, J=8.3, 8.3 Hz, 1H), 3.39(s, 3H), 2.85-3.03(m, 2H), 1.58-1.84(m, 4H), 1.41-1.53(m, 3H), 1.29-1.39(m, 2H), 1.38(s, 9H), 1.27(m, 3H), 0.94(d, J=5.7 Hz, 3H), 0.92(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 673(M+H)⁺ calculated for C₃₅H₅₂N₄O₉=672

【 0 1 8 4 】

実施例78 化合物80の合成

実施例47と同様に、実施例71で得られる化合物71(11 mg, 0.063 mmol)、ジクロロメタン(1.1 mL)、4-アミノ-N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-フェニルアラニンベンジルエステル(23 mg, 0.063 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(26 mg, 0.13 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(15 mg, 0.13 mmol)から、化合物80(20 mg, 収率 61%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.95(br s, 1H), 7.42(d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.28-7.49(m, 5H), 7.01(d, $J=8.3$ Hz, 2H), 5.19(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.08(d, $J=12.3$ Hz, 1H), 4.97(br d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.67(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 3.83(ddd, $J=4.4$, 7.1, 8.7 Hz, 1H), 3.43(m, 1H), 2.98-3.14(m, 2H), 1.80-1.98(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(m, 1H), 1.02(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=6.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 525($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{29}\text{H}_{36}\text{N}_2\text{O}_7=524$

【0 1 8 5】

実施例79 化合物81の合成

実施例47と同様に、実施例71で得られる化合物71(9.1 mg, 0.053 mmol)、ジクロロメタン(0.9 mL)、参考例14で得られる化合物N(21 mg, 0.053 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(11 mg, 0.053 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(12 mg, 0.11 mmol)から、化合物81(13 mg, 収率 43%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.59(br s, 1H), 8.19(s, 1H), 7.30-7.37(m, 5H), 6.82(dd, $J=2.0$, 8.5 Hz, 1H), 6.76(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.21(d, $J=12.5$ Hz, 1H), 5.15(d, $J=12.1$ Hz, 1H), 5.01(br d, $J=7.5$ Hz, 1H), 4.65(d, $J=4.4$ Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 3.87(s, 3H), 3.71(m, 1H), 2.92-3.13(m, 2H), 1.79-1.96(m, 2H), 1.40(s, 9H), 1.28(m, 1H), 1.02(d, $J=6.1$ Hz, 3H), 0.99(d, $J=6.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 555($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{38}\text{N}_2\text{O}_8=554$

【0 1 8 6】

実施例80 化合物82の合成

実施例71で得られる化合物71(11mg, 0.064 mmol)をジクロロメタン(1.1 mL)に溶解し、参考例16で得られる化合物P (30 mg, 0.064 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(13 mg, 0.064 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(15 mg, 0.13 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で展開)で精製し、化合物82(16 mg, 収率 40%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.73(br s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.30-7.46(m, 10H), 6.84(d, J=8.4 Hz, 1H), 6.79(dd, J=1.8, 8.3 Hz, 1H), 5.21(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.15(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.12(s, 2H), 5.01(br d, J=8.5 Hz, 1H), 4.62(d, J=4.4 Hz, 1H), 4.59(m, 1H), 3.79(ddd, J=4.3, 6.5, 9.1 Hz, 1H), 2.98-3.12(m, 2H), 1.78-1.94(m, 2H), 1.41(s, 9H), 1.27(m, 1H), 1.01(d, J=6.0 Hz, 3H), 0.99(d, J=6.1 Hz, 3H)

FABMS m/z: 631(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{36}\text{H}_{42}\text{N}_2\text{O}_8$ =630

【0187】

実施例81 化合物83の合成

UCK14A₂(0.10 g, 0.22 mmol)に12N塩化水素水(5.2 mL)を加え、120℃で23時間攪拌した。反応液を濃縮し、残渣を水(5.2 mL)に溶解した。アンバーライトTM IRA-400を加え中和した後、アンバーライトTM IRC-50を用いたカラムクロマトグラフィー(水/1N塩化水素水=100/0~0/100で溶出)で精製し、化合物83(0.030 g, 収率 74%)を得た。

^1H NMR(D_2O , 300MHz) δ ppm: 4.05(br s, 1H), 2.54(br s, 1H), 2.12(br s, 1H), 1.72(br s, 1H), 1.32(br s, 1H), 1.05(br s, 1H), 0.83(br s, 1H)

FABMS m/z: 145(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_6\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$ =144

【0188】

実施例82 化合物84の合成

実施例81で得られた化合物83(30 mg, 0.16 mmol)を水(3.0 mL)に溶解し、1N水酸化カリウム水溶液を加え pH10とした後、トリフルオロ酢酸エチル(1.2 mL, 10 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール/酢酸=20/10/1で溶出)で精製し

、粗精製物を得た。これをテトラヒドロフラン(1.9 mL)および水(1.9 mL)に溶解し、炭酸水素ナトリウム(110 mg, 1.3 mmol)および二炭酸ジ-tert-ブチル(0.30 mL, 1.3 mmol)を加え、25℃で11時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=5/1で溶出)で精製し、化合物84(22 mg, 収率 40%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 6.48-6.98(m, 2H), 6.01(d, $J=8.1$ Hz, 1H), 4.51(m, 1H), 2.50(m, 2H), 2.08(m, 1H), 1.46(s, 9H), 0.98(m, 1H), 0.89(m, 1H), 0.83(m, 1H)

FABMS m/z : 341($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_5\text{F}_3=340$

【0189】

実施例83 化合物85の合成

実施例19と同様に、実施例82で得られる化合物84(22 mg, 0.065 mmol)、ジクロロメタン(1.1 mL)、1-ナフタレンメチルアミン (0.019 mL, 0.13 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(27 mg, 0.13 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(31 mg, 0.26 mmol)から化合物85(24 mg, 収率 77%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.98(m, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(dd, $J=2.9$, 6.4 Hz, 1H), 7.38-7.55(m, 4H), 6.88(m, 2H), 6.43(d, $J=8.8$ Hz, 1H), 4.93(dd, $J=5.7$, 14.7 Hz, 1H), 4.86(dd, $J=5.5$, 14.9 Hz, 1H), 4.39(m, 1H), 2.19-2.41(m, 2H), 1.69(m, 1H), 1.38(s, 9H), 0.96(m, 1H), 0.80(m, 1H), 0.63(d, $J=6.3$, 13.1 Hz, 1H).

FABMS m/z : 480($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{24}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}_3=479$

【0190】

実施例84 化合物86の合成

実施例83で得られる化合物85(22 mg, 0.047 mmol)をメタノール(2.2 mL)に溶解し、4N水酸化ナトリウム水溶液(0.047 mL, 0.19 mmol)を加え、60℃で6時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=10/1で展開)で精製し、化合物86(16 mg, 収率 40%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.00(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(dd, $J=2.1$,

7.4 Hz, 1H), 7.38-7.58(m, 4H), 7.51(m, 1H), 5.13(m, 1H), 4.91(d, J=5.5 Hz, 2H), 4.15(m, 1H), 2.05(m, 1H), 1.62(dd, J=7.2, 7.2 Hz, 2H), 1.37(s, 9H), 0.68(m, 1H), 0.49(m, 1H), 0.32(m, 1H)

FABMS m/z: 384(M+H)⁺ calculated for C₂₂H₂₉N₃O₃=383

【 0 1 9 1 】

実施例85 化合物87の合成

実施例83で得られる化合物85(75 mg, 0.16 mmol)をジクロロメタン(7.5 mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(0.75 mL)を加え、25℃で1時間攪拌した。反応液を濃縮し、化合物87(62 mg, 収率 100%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.00(d, J=8.6 Hz, 1H), 7.86(m, 1H), 7.79(d, J=3.0, 6.6 Hz, 1H), 7.38-7.56(m, 4H), 7.00(br s, 1H), 6.97(br s, 1H), 4.88(d, J=5.3 Hz, 2H), 3.60(m, 1H), 2.37(m, 1H), 1.85-2.12(m, 2H), 0.89(m, 1H), 0.81(m, 1H), 0.70(m, 1H)

FABMS m/z: 380(M+H)⁺ calculated for C₁₉H₂₀N₃O₂F₃=379

【 0 1 9 2 】

実施例86 化合物88の合成

実施例85で得られる化合物87(59 mg, 0.16 mmol)を N,N-ジメチルホルムアミド(5.9 mL)に溶解し、N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-L-アラニン(59 mg, 0.31 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(60 mg, 0.31 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物(73 mg, 0.62 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=30/1で溶出)で精製し、化合物88(81 mg, 収率 94%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 8.38(br d, J=8.6 Hz, 1H), 7.94(dd, J=2.4, 5.5 Hz, 1H), 7.82(m, 1H), 7.75(m, 1H), 7.52(br s, 1H), 7.43-7.51(m, 2H), 7.34-7.39(m, 2H), 7.18(m, 1H), 5.17(m, 1H), 4.84(d, J=5.6 Hz, 2H), 4.80(m, 1H), 4.11(m, 1H), 2.26-2.52(m, 2H), 1.36(s, 9H), 1.23(d, J=7.2 Hz, 3H), 0.93-1.11(m, 2H), 0.79(m, 1H), 0.55(dd, J=6.2, 13.0 Hz, 1H)

FABMS m/z: 551(M+H)⁺ calculated for C₂₇H₃₃N₄O₅F₃=550

【 0 1 9 3 】

実施例87 化合物89の合成

実施例84と同様に、実施例86で得られる化合物88(26 mg, 0.047 mmol)、メタノール(2.6 mL)および4N水酸化ナトリウム水溶液(0.047 mL, 0.19 mmol)から化合物89(26 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.00(m, 1H), 7.85(m, 1H), 7.78(m, 1H), 7.37-7.56(m, 4H), 6.88(br d, $J=8.2$ Hz, 1H), 6.86(br s, 1H), 5.09(d, $J=6.6$ Hz, 1H), 4.89(d, $J=5.3$ Hz, 2H), 4.50(dd, $J=6.8, 14.7$ Hz, 1H), 4.09(m, 1H), 2.01(m, 1H), 1.53-1.66(m, 2H), 1.34(s, 9H), 1.26(d, $J=7.3$ Hz, 3H), 0.61(m, 1H), 0.44(m, 1H), 0.30(m, 1H)

FABMS m/z : 455(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{N}_4\text{O}_4=454$

【 0 1 9 4 】

実施例88 化合物90の合成

実施例71で得られる化合物71(4.6 mg, 0.027 mmol)をジクロロメタン(0.92 mL)に溶解し、実施例84で得られる化合物86(10 mg, 0.027 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(11 mg, 0.054 mmol)および 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和水物(13 mg, 0.11 mmol)を加え、25℃で30分間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=1/1で展開)で精製し、粗精製物(11 mg)を得た。これをさらに分取用HPLC(ODS カラム, アセトニトリル/水=60/40 で溶出)で精製し、化合物90(4.2 mg, 収率 29%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.01(m, 1H), 7.87(m, 1H), 7.80(dd, $J=2.8, 7.0$ Hz, 1H), 7.47-7.53(m, 2H), 7.37-7.44(m, 2H), 6.82(m, 1H), 6.37(m, 2H), 4.96(dd, $J=5.7, 14.5$ Hz, 1H), 4.42(m, 1H), 4.38(dd, $J=5.3, 14.5$ Hz, 1H), 4.21(m, 1H), 3.18(m, 1H), 2.43(d, $J=13.3$ Hz, 1H), 2.11(m, 1H), 1.52-1.72(m, 3H), 1.40(s, 9H), 1.11(m, 1H), 0.90(d, $J=5.8$ Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.82(d, $J=6.0$ Hz, 3H), 0.66(m, 1H), 0.52(dd, $J=6.4, 13.2$ Hz, 1H)

FABMS m/z : 538(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{39}\text{N}_3\text{O}_6=537$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{30}\text{H}_{40}\text{N}_3\text{O}_6(\text{M}+\text{H})^+$ 538.2930 found 538.2903

【 0 1 9 5 】

実施例89 化合物91の合成

実施例88と同様に、実施例71で得られる化合物71(8.2 mg, 0.047 mmol)、ジクロロメタン(1.6 mL)、実施例87で得られる化合物89(22 mg, 0.047 mmol)、1,3-ジシクロヘキシルカルボジイミド(29 mg, 0.14 mmol)および1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水和物(33 mg, 0.28 mmol)から化合物91(5.9 mg, 収率 21%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 8.98(m, 1H), 7.98(dd, $J=3.5, 6.2$ Hz, 1H), 7.87(dd, $J=3.3, 6.1$ Hz, 1H), 7.80(dd, $J=4.6, 4.6$ Hz, 1H), 7.49(dd, $J=3.3, 6.4$ Hz, 2H), 7.39(d, $J=5.5$ Hz, 2H), 6.85(br s, 1H), 6.51(br s, 1H), 5.22(m, 1H), 5.00(dd, $J=6.0, 14.5$ Hz, 1H), 4.74-4.86(m, 2H), 4.35(d, $J=4.2$ Hz, 1H), 4.25(m, 1H), 3.08(m, 1H), 2.62(m, 1H), 2.28(br s, 1H), 1.63(m, 3H), 1.40(s, 9H), 1.21(d, $J=7.0$ Hz, 3H), 1.00(m, 1H), 0.89(d, $J=6.3$ Hz, 3H), 0.87(m, 1H), 0.77(d, $J=6.5$ Hz, 3H), 0.72(m, 1H), 0.56(m, 1H)

FABMS m/z : 609(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{44}\text{N}_4\text{O}_7=608$

HRFABMS calculated for $\text{C}_{33}\text{H}_{45}\text{N}_4\text{O}_7(\text{M}+\text{H})^+$ 609.3280 found 609.3295

【0196】

実施例90 注射剤

微細に粉碎した化合物4を、注射用水に溶解する。溶液を濾過し、濾液をオートクレープで滅菌して注射剤を得る。

【0197】

成 分 1アンプルあたり

化合物4	10 mg
注射用水	適量
全量	1.0 ml

【0198】

実施例91 錠剤

微細に粉碎した化合物3と、粉末化した馬鈴薯でんぷん、乳糖、ステアリン酸マグネシウム、ポリビニルアルコールおよびタール色素を混合し、ついで圧縮して錠剤を成形する。

【 0 1 9 9 】

成 分 1錠あたり

化合物3	100 mg
乳糖	60 mg
馬鈴薯でんぷん	50 mg
ポリビニルアルコール	2 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg
タール色素	適量

【 0 2 0 0 】

実施例92 散剤

微細に粉碎した化合物21と、粉末化した乳糖を混合し、散剤を得る。

【 0 2 0 1 】

成 分 1包あたり

化合物21	100 mg
乳糖	240 mg

【 0 2 0 2 】

実施例93 坐剤

微細に粉碎した化合物50を溶融したカカオ脂と混合し、型に流し込み冷却し、坐剤を得る。

【 0 2 0 3 】

成 分 1坐剤あたり

化合物50	10 mg
カカオ脂（基剤）	適量
全量	2.0 g

【 0 2 0 4 】

実施例94 カプセル剤

微細に粉碎した化合物3と、粉末化した乳糖、ステアリン酸マグネシウムを混合する。その混合物をゼラチンカプセルに充填してカプセル剤を得る。

【 0 2 0 5 】

成 分 1 カプセルあたり

化合物3	100 mg
乳糖	540 mg
ステアリン酸マグネシウム	1 mg

【0 2 0 6】

実施例95 点鼻剤

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。塩化ナトリウムおよび微細に粉碎した化合物24を加える。pHを5.5～6.5に調整し、精製水で希釈して最終容量を100 mlとし、点鼻剤を得る。

【0 2 0 7】

成 分 100 mlあたり

化合物24	1000 mg
塩化ナトリウム	800 mg
防腐剤	500 mg
精製水	適量
全量	100 ml

【0 2 0 8】

実施例96 点眼剤

点鼻剤と同様な方法で調製し、点眼剤を得る。

【0 2 0 9】

成 分 100 mlあたり

化合物24	100 mg
塩化ナトリウム	800 mg
防腐剤	500 mg
精製水	適量
全量	100 ml

【0 2 1 0】

実施例97 局所用クリーム

防腐剤を温精製水に溶解したのち放冷する。乳化ワックス、鉱油、白色ワセリ

ンを加え70～80℃でよく混合する。化合物50を含有する水溶液を加え、攪拌する。精製水を加えながら攪拌を続け、総重量100 gとして、局所用クリームを得る。

【0 2 1 1】

成 分 100 gあたり

化合物50	1000 mg
乳化ワックス	15 g
鉱油	5 g
白色ワセリン	5 g
防腐剤	200 mg
精製水	適量
全量	100 g

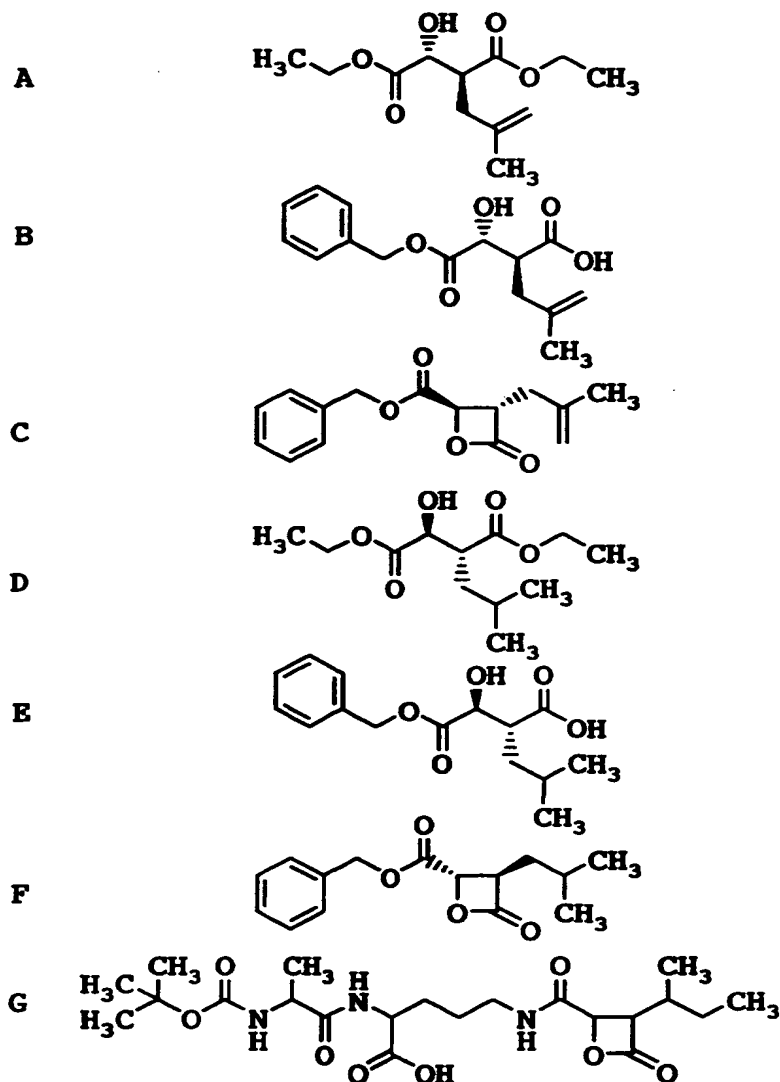
以下に本発明の参考例を示す。なお参考例中の化合物の構造は第7表に示す。

【0 2 1 2】

【表 22】

第 7 表 参考例中の化合物 (1)

化合物番号



【0213】

【表 23】

第 7 表 参考例中の化合物 (2)

化合物番号	
H	
I	
J	
K	
L	

【0214】

【表 24】

第7表 参考例中の化合物 (3)

化合物番号	
M	
N	
O	
P	

【0215】

参考例1 化合物Aの合成

(R)-(+)-リンゴ酸ジエチルエステル(5.0 g, 0.026 mol)をテトラヒドロフラン(150 mL)に溶解し、1Nリチウムビス(トリメチルシリル)アミド/テトラヒドロフラン溶液(53 mL, 0.053 mmol)を加え、-78℃で15分間攪拌した後、さらに3-プロモ-2-メチルプロペン(27 mL, 0.26 mol)を加え、1時間かけて0℃まで昇温した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1

で溶出)で精製し、化合物A(5.2 g, 収率 81%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 4.84(d, $J=11.7$ Hz, 2H), 4.21-4.33(m, 3H), 4.14(q, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.18(d, $J=7.2$ Hz, 1H), 3.11(ddd, $J=3.0, 6.6, 9.2$ Hz, 1H), 2.58(dd, $J=6.6, 14.5$ Hz, 1H), 2.44(dd, $J=9.0, 14.3$ Hz, 1H), 1.78(s, 3H), 1.32(t, $J=7.1$ Hz, 3H), 1.24(t, $J=7.1$ Hz, 3H)

FABMS m/z : 245($M+H$) $^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{20}\text{O}_5=244$

【0 2 1 6】

参考例2 化合物Bの合成

参考例1で得られる化合物A(0.50 g, 0.0020 mol)を1,4-ジオキサン(2.5 mL)および水(2.5 mL)に溶解し、4.5N水酸化カリウム水溶液(1.4 mL, 0.0061 mmol)を加え、100℃で6時間攪拌した。反応液にDOWEX 50Wを加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣に無水トリフルオロ酢酸(1.9 mL)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。溶媒を減圧下留去した後、残渣をベンジルアルコール(5.4 mL)に溶解し、トリエチルアミン(1.4 mL, 0.010 mol)および4-ジメチルアミノピリジン(0.25 g, 0.0020 mol)を加え、60℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で溶出)で精製し、化合物B(0.56 g, 収率 100%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 7.27-7.39(m, 5H), 5.18(br s, 2H), 4.82(br d, $J=6.5$ Hz, 2H), 4.32(br s, 1H), 3.09(m, 1H), 2.43-2.62(m, 2H), 1.72(br s, 3H)

FABMS m/z : 277($M-H$) $^-$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{O}_5=278$

【0 2 1 7】

参考例3 化合物Cの合成

参考例2で得られる化合物B(0.53 g, 2.0 mmol)をジクロロメタン(110 mL)に溶解し、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(1.0 g, 4.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(1.2 mL, 6.0 mmol)を加え、25℃で2時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(トルエン/酢酸エチル=20/1で溶出)で精製し、化合物C(0.22 g, 収率 44%)を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3, 300\text{MHz}) \delta$ ppm: 7.30-7.40(m, 5H), 5.18-5.32(m, 2H), 4.85(br

s, 1H), 4.76(br s, 1H), 4.62(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.92(ddd, J=4.2, 5.9, 9.9 Hz, 1H), 2.62(dd, J=5.9, 15.3 Hz, 1H), 2.52(dd, J=9.7, 14.8 Hz, 1H), 1.71(s, 3H)

【 0 2 1 8 】

参考例4 化合物Dの合成

(S)-(-)-リンゴ酸ジエチルエステル(10 g, 0.053 mol)をテトラヒドロフラン(30 mL)に溶解し、1Nリチウムビストリメチルシリルアミド/テトラヒドロフラン溶液(110 mL, 0.11 mol)を加え、-78℃で2.5時間攪拌した後、1-ヨード-2-メチルプロパン(9.2 mL, 0.080 mol)を加え、25℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出)で精製し、化合物D(2.7 g, 収率 21%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.31-4.12(m, 3H), 4.13(q, J=7.1 Hz, 1H), 3.19(br d, J=7.5 Hz, 1H), 2.93(ddd, J=3.5, 7.6, 7.6 Hz, 1H), 1.59-1.82(m, 2H), 1.52(dd, J=7.0, 13.4 Hz, 1H), 1.31(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.25(t, J=6.9 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.7 Hz, 3H), 0.94(d, J=6.5 Hz, 3H)

FABMS m/z: 247(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_5=246$

【 0 2 1 9 】

参考例5 化合物Eの合成

参考例2と同様に、参考例4で得られる化合物D(2.7 g, 0.011 mol)、1,4-ジオキサン(130 mL)、水(130 mL)、4.5N水酸化カリウム水溶液(7.3 mL, 0.033 mol)、無水トリフルオロ酢酸(62 mL)、ベンジルアルコール(88 mL)、トリエチルアミン(1.4 mL, 0.010 mol)および4-ジメチルアミノピリジン(1.3 g, 0.011 mol)から化合物E(1.2 g, 収率 73%)を得た。

^1H NMR($\text{DMSO}-d_6$, 300MHz) δ ppm: 7.31-7.40(m, 5H), 5.16(d, J =12.2 Hz, 1H), 5.11(d, J=12.3 Hz, 1H), 4.13(d, J=7.3 Hz, 1H), 2.67(m, 1H), 1.40-1.52(m, 2H), 1.03(dd, J=4.6, 9.2 Hz, 1H), 0.80(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.79(d, J=6.4 Hz, 3H)

FABMS m/z: 281(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{15}\text{H}_{20}\text{O}_5=280$

【 0 2 2 0 】

参考例6 化合物Fの合成

参考例3と同様に、参考例5で得られる化合物E(11 mg, 0.039 mmol)、ジクロロメタン(0.19 mL)、ビス(2-オキソ-3-オキサゾリジニル)ホスフィニッククロリド(12 mg, 0.047 mmol)およびトリエチルアミン(0.016 mL, 0.12 mmol)から化合物F(4.3 g, 収率 42%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.34-7.40(m, 5H), 5.30(d, J=12.2 Hz, 1H), 5.24(d, J=12.1 Hz, 1H), 4.61(d, J=4.2 Hz, 1H), 3.77(ddd, J=4.2, 6.3, 10.3 Hz, 1H), 1.68-1.86(m, 3H), 0.93(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.88(d, J=6.2 Hz, 3H)

【0 2 2 1】

参考例7 化合物Gの合成

UCK14C(0.060 g, 0.17 mmol)を50%テトラヒドロフラン水溶液(1.5 mL)に溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えpH7.5とした後、二炭酸ジ-tert-ブチル(0.040 g, 0.018 mmol)を加え室温で1時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/酢酸=200/1/0.1~200/4/0.4で溶出) で精製し、化合物G(0.052 g, 収率68%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.18(d, J=7.9 Hz, 1H), 7.06(t, J=5.9 Hz, 1H), 5.34(br s, 1H), 4.63(d, J=4.6 Hz, 1H), 4.58(m, 1H), 4.23(br s, 1H), 3.62(dd, J=4.4, 7.7 Hz, 1H), 3.21-3.48(m, 2H), 1.88-2.05(m, 2H), 1.54-1.82(m, 4H), 1.43(s, 9H), 1.35(d, J=7.0 Hz, 3H), 1.29(m, 1H), 1.07(d, J=6.6 Hz, 3H), 0.93(t, J=7.6 Hz, 3H)

FABMS m/z : 458(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{21}\text{H}_{35}\text{N}_3\text{O}_8$ =457

【0 2 2 2】

参考例8 化合物Hの合成

参考例1で得られる化合物A(0.50 g, 2.1 mmol)をエタノール(50 mL)に溶解し、酸化白金(0.050 g)を加え、水素雰囲気下25℃で4時間攪拌した。反応液をセライトR545に通した後、溶媒を減圧下留去し、化合物H(0.45 g, 収率90%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.27(q, J=7.2 Hz, 1H), 4.26(q, J=7.2 Hz, 1H), 4.14(q, J=7.1 Hz, 2H), 3.18(d, J=7.7 Hz, 1H), 2.93(ddd, J=3.7, 7.0,

8.3 Hz, 1H), 1.48-1.81(m, 3H), 1.31(t, J=7.1 Hz, 3H), 1.24(t, J=7.1 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.4 Hz, 3H), 0.93(d, J=6.5 Hz, 3H)

【 0 2 2 3 】

参考例9 化合物Iの合成

参考例8で得られる化合物H(0.45 g, 1.8 mmol)を1,4-ジオキサン(11 mL)および水(11 mL)に溶解し、4.5N水酸化カリウム水溶液(1.2 mL, 5.5 mmol)を加え、100℃で1時間攪拌した。反応液にDOWEX 50Wを加え中和した後、溶媒を減圧下留去した。残渣(0.35 g, 1.8 mmol)をジクロロメタン(11 mL)に溶解し、2,2-ジメトキシプロパン(0.45 mL, 3.7 mmol)およびカンファースルホン酸(0.086 g, 0.37 mmol)を加え、40℃で1.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=1/1で溶出)で精製し、化合物I(0.33 g, 収率 77%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.47(d, J=4.9 Hz, 1H), 3.02(m, 1H), 1.59-1.86(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.55(s, 3H), 0.96(d, J=6.2 Hz, 3H), 0.95(d, J=6.0 Hz, 3H)

FABMS m/z : 231(M+H) $^+$ calculated for $\text{C}_{11}\text{H}_{18}\text{O}_5=230$

【 0 2 2 4 】

参考例10 化合物Jの合成

参考例9で得られる化合物I(45 mg, 0.20 mmol)をジクロロメタン(4.5 mL)に溶解し、エタンチオール(0.025 mL, 0.34 mmol)、塩酸・1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド(64 mg, 0.34 mmol)および 4-ジメチルアミノピリジン(4.8 mg, 0.039 mmol)を加え、25℃で1.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=20/1で溶出)で精製し、化合物J(39 mg, 収率 73%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 4.45(d, J=6.2 Hz, 1H), 3.10(m, 1H), 2.83-3.01(m, 2H), 1.64-1.85(m, 3H), 1.61(s, 3H), 1.52(s, 3H), 1.26(t, J=7.3 Hz, 3H), 0.97(d, J=6.8 Hz, 3H), 0.63(d, J=6.6 Hz, 3H)

【 0 2 2 5 】

参考例11 化合物Kの合成

参考例2で得られる化合物B(0.13 g, 0.46 mmol)をメタノール(6.4 mL)に溶解し、2Mトリメチルシリルジアソメタン／n-ヘキサン溶液(4.1 mL, 4.6 mmol)を加え、0℃で10分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=3／1で溶出)で精製し、化合物K(62 mg, 収率 46%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.39(m, 5H), 5.22(d, J=8.1 Hz, 2H), 4.84(s, 1H), 4.80(s, 1H), 4.68(s, 1H), 4.30(d, J=3.1 Hz, 1H), 3.54(s, 3H), 3.13(ddd, J=3.1, 6.6, 9.2 Hz, 1H), 2.54(dd, J=6.8, 14.5 Hz, 1H), 2.42(dd, J=5.5, 14.3 Hz, 1H), 1.73(s, 3H)

【0 2 2 6】

参考例12 化合物Lの合成

参考例11で得られる化合物K(62 mg, 0.21 mmol)をテトラヒドロフラン(3.1 mL)に溶解し、水素化ナトリウム(7.1 mg, 0.30 mmol)およびブロモメチルメチルエーテル(0.052 mL, 0.63 mmol)を加え、0℃で10分間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=5／1で溶出)で精製し、化合物L(57 mg, 収率 80%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.33-7.40(m, 5H), 5.20(s, 2H), 4.78(s, 1H), 4.71(s, 1H), 4.67(dd, J=7.0, 9.0 Hz, 2H), 4.30(d, J=6.6 Hz, 1H), 3.60(s, 3H), 3.32(s, 3H), 3.17(dt, J=6.5, 8.8 Hz, 1H), 2.41(dd, J=8.9, 14.4 Hz, 1H), 2.13(dd, J=6.3, 14.4 Hz, 1H), 1.68(s, 3H)

FABMS m/z: 337(M+H)⁺ calculated for $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{O}_6=336$

【0 2 2 7】

参考例13 化合物Mの合成

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシンベンジルエステル(10 mg, 0.024 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、ヨウ化メチル(0.0075 mL, 0.12 mmol)および炭酸カリウム(6.7 mg, 0.28 mmol)を加え、25℃で1時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン／酢酸エチル=2／1で展開)で精製し、化合物M(11 mg, 収率 100%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 300MHz) δ ppm: 7.55(d, J=2.2 Hz, 1H), 7.30-7.40(m, 5H), 7

.19(dd, J=2.3, 8.9 Hz, 1H), 6.91(d, J=8.6 Hz, 1H), 5.20(d, J=12.1 Hz, 1H), 5.11(d, J=11.9 Hz, 1H), 5.06(br d, J=7.3 Hz, 1H), 4.60(m, 1H), 3.91(s, 3H), 3.13(dd, J=6.6, 14.1 Hz, 1H), 3.01(dd, J=6.1, 14.2 Hz, 1H), 1.42(s, 9H)

FABMS m/z: 431(M+H)⁺ calculated for C₂₂H₂₆N₂O₇=430

【 0 2 2 8 】

参考例14 化合物Nの合成

参考例13で得られる化合物L(110 mg, 0.025 mmol)を、2-メトキシエタノール(1.6 mL)および水(1.6 mL)に溶解し、亜ジチオン酸ナトリウム(13 mg, 0.74 mmol)を加え、80℃で7時間攪拌した。通常の後処理後、薄層カラムクロマトグラフィー(クロロホルム/メタノール=20/1で展開)で精製し、化合物N(21 mg, 収率 21%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 400MHz) δ ppm: 7.30-7.38(m, 5H), 6.62(d, J=8.1 Hz, 1H), 6.39(br d, J=8.1 Hz, 1H), 6.32(br s, 1H), 5.20(d, J=12.3 Hz, 1H), 5.08(d, J=12.2 Hz, 1H), 4.94(br d, J=7.5 Hz, 1H), 4.55(m, 1H), 3.80(s, 3H), 3.65(br s, 2H), 2.94(m, 2H), 1.42(s, 9H)

【 0 2 2 9 】

参考例15 化合物Oの合成

N-(tert-ブチルオキシカルボニル)-3-ニトロ-L-チロシン(0.21 g, 0.63 mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(1.0 mL)に溶解し、臭化ベンジル(0.34 mL, 2.8 mmol)および炭酸カリウム(0.18 g, 1.3 mmol)を加え、25℃で0.5時間攪拌した。通常の後処理後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(n-ヘキサン/酢酸エチル=3/1で溶出)で精製し、化合物O(0.21 g, 収率 65%)を得た。

¹H NMR(CDCl₃, 300MHz) δ ppm: 7.56(br d, J=1.7 Hz, 1H), 7.27-7.46(m, 10H), 7.13(br d, J=7.4 Hz, 1H), 6.92(d, J=8.7 Hz, 1H), 5.05-5.22(m, 5H), 4.59(m, 1H), 3.11(dd, J=6.0, 13.9 Hz, 1H), 2.99(dd, J=5.7, 14.0 Hz, 1H), 1.41(s, 9H)

FABMS m/z: 507(M+H)⁺ calculated for C₂₈H₃₀N₂O₇=506

【 0 2 3 0 】

参考例16 化合物Pの合成

参考例14と同様に、参考例15で得られる化合物0(0.18 g, 0.35 mmol)、2-メトキシエタノール(4.4 mL)、水(4.4 mL)および亜ジチオン酸ナトリウム(0.18 g, 1.1 mmol)から化合物P(30 mg, 収率 18%)を得た。

^1H NMR(CDCl_3 , 400MHz) δ ppm: 7.28-7.48(m, 10H), 6.69(d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.37(br d, $J=8.3$ Hz, 1H), 6.33(br s, 1H), 4.91-5.25(m, 5H), 4.56(m, 1H), 3.70(br s, 2H), 2.89-2.99(m, 2H), 1.40(s, 9H)

FABMS m/z : 476 M^+ calculated for $\text{C}_{28}\text{H}_{32}\text{N}_2\text{O}_5=476$

【0 2 3 1】

【発明の効果】

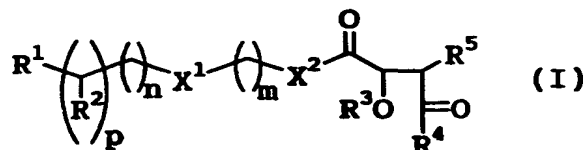
本発明により、各種癌細胞の増殖の抑制による白血病、肺癌、結腸癌、乳癌等の悪性腫瘍の治療、自己免疫疾患、炎症、神経細胞変性等に関わる疾患、例えば慢性関節炎リウマチ、喘息、アルツハイマー病等の治療、さらに臓器移植による拒絶反応の低下にも有効なプロテアソーム阻害剤が提供される。

【書類名】 要約書

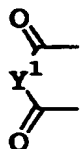
【要約】

【課題】 カルボン酸誘導体を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤を提供すること。

【解決手段】



＜式中、 m および n は同一または異なって0～10の整数を表し、 p は0または1を表し、 R^1 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換の脂環式アルキル等を表し、 R^2 は水素原子、 COR^{13} または CH_2OR^{3a} を表すか、または R^1 と R^2 が一緒になって



を表し、 X^1 は結合、置換もしくは非置換のアルキレン、置換もしくは非置換の脂環式アルキレン等を表し、 X^2 は酸素原子、硫黄原子または NR^{17} を表し、 R^3 は前記 R^{3a} と同義であり、 R^4 はヒドロキシ、メルカプト、置換もしくは非置換のアルコキシ等を表すか、または R^3 と R^4 が一緒になって結合を表し、 R^5 は水素原子、置換もしくは非置換のアルキル、置換もしくは非置換のアルケニル等を表す>で表されるカルボン酸誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として包含するプロテアソーム阻害剤を提供する。

【選択図】 なし

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 0 0 1 0 2 9]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 6 日

[変更理由] 新規登録

住 所 東京都千代田区大手町 1 丁目 6 番 1 号

氏 名 協和醗酵工業株式会社